

AMINOSÄUREN- UND PROTEINSTOFFWECHSEL
IN DER EPIDERMIS
BEI PSORIASIS VULGARIS

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jürgen Schindler
aus Baden-Baden

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AMINOSÄUREN- UND PROTEINSTOFFWECHSEL
IN DER EPIDERMIS
BEI PSORIASIS VULGARIS

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Jürgen Schindler
aus Baden-Baden

1974



Referent:	Professor Dr. H. HOLZMANN
Korreferent:	Professor Dr. R. DENK
Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. J. FISCHER

Tag der mündlichen Prüfung: 5. /6. 2. 1974

GLIEDERUNG

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. HAUPTTEIL	4
I. Biochemie der Aminosäuren	4
I. 1. Definition und allgemeine Eigenschaften	4
I. 2. Die Aminosäuren der menschlichen Proteine	6
I. 3. Stoffwechsel der Aminosäuren	8
II. Biochemie der Proteine	9
II. 1. Allgemeine Eigenschaften und Struktur der Proteine	9
II. 1. 1 Die Primärstruktur	11
II. 1. 2 Die Sekundärstruktur	12
II. 1. 3 Die Tertiär- und Quartärstruktur	13
II. 1. 4 Denaturierung von Proteinen	13
II. 2. Biosynthese von Proteinen	14
II. 2. 1 Die Rolle der m-RNS	15
II. 2. 2 Die Rolle der t-RNS	15
II. 2. 3 Die Regulierung der Proteinsynthese	16
II. 3. Proteolyse und proteolytische Fermente	17
III. Biochemisch-quantitative und qualitative Befunde über Aminosäuren und Proteine in normaler und psoriatischer Epidermis	19
III. 1. Darstellung der Untersuchungsmethoden	19
III. 2. Die freien Aminosäuren	21
III. 3. Das Histidinabbauprodukt Urocaninsäure	25
III. 4. Aminosäurenzusammensetzung von Hydrolysaten	27

III. 5.	Proteinspektren normaler und psoriatischer Substrate	29
III. 5. 1	Die löslichen Epidermisproteine	30
III. 5. 2	Die unlöslichen Epidermisproteine	32
III. 6.	Die Fermente des Aminosäuren- und Protein- stoffwechsels	34
III. 6. 1	Proteine spaltende Fermente	34
III. 6. 2	Peptide spaltende Fermente	36
III. 6. 3	Einige Fermente des Aminosäuren- stoffwechsels	38
IV.	Autoradiographische Befunde zur epidermalen Proteinsynthese	39
IV. 1.	Lokalisation der Proteinsynthese in der Epi- dermis	39
V.	Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungs- befunde	41
C.	SCHLUSS	
I.	Diskussion der Untersuchungsbefunde	46
II.	Zusammenfassung	54

Im Text verwendete

ABKÜRZUNGEN

A	=	Adenosin
AS	=	Aminosäure (Abkürzungen der einzelnen AS s.S. 6/7)
ATP	=	Adenosintriphosphat
C	=	Cytosin
c-AMP	=	cyclisches Adenosinmonophosphat
DHEA	=	Dehydroepiandrosteron
DNS	=	Desoxyribonucleinsäure
G	=	Guanin
GOT	=	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	=	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HRP	=	Histidinreiches Protein
KH	=	Keratohyalingranula
LAP	=	Leuzinaminopeptidase
MG	=	Molekulargewicht
m-RNS	=	messenger-Ribonucleinsäure
NAD ⁺	=	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADH	=	reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid
Ps. v.	=	Psoriasis vulgaris
T	=	Thymin
t-RNS	=	transfer-Ribonucleinsäure
U	=	Uracil
UCS	=	Urocaninsäure

A EINLEITUNG

Die Schuppenflechte ist nach dem Ekzem in den gemäßigten Zonen die zweithäufigste Dermatose. Bei etwa 2 % Gesamtmorbidität in der weißen Rasse liefert sie bis zu 6 % des Krankengutes dermatologischer Kliniken. Damit ist die Psoriasis vulgaris (Ps. v.) in unserer Bevölkerung ebenso häufig wie der Diabetes mellitus.

Trotz zahlreicher extrakutaner Manifestationen, von denen die psoriatische Arthropathie die bekannteste ist, galt sie lange als die Hautkrankheit des Gesunden. Zwar gewinnen die Extrakutanmanifestationen in theoretischen und klinischen Betrachtungen an Bedeutung, haben aber noch nicht den Rang erreicht, um der Erkrankung ihren Charakter als typische Hautkrankheit zu nehmen. Deshalb wird auch anhand der morphologischen Veränderungen der Haut die Diagnose gestellt, werden Therapie und Verlauf kontrolliert und werden prognostische Aussagen ermöglicht.

Die Psoriasis vulgaris ist eine genetisch fixierte, meist chronisch rezidivierende Hautkrankheit ohne Alters- und Geschlechtsdisposition, deren typische Effloreszenz eine mehr oder minder papulöse Erythemscheibe unterschiedlichen Sättigungsgrades ist, der eine silbrigweißglänzende Schuppe aufliegt. Prädispositionsstellen der Hauptveränderungen sind die Streckseiten der Extremitäten, der behaarte Kopf und die Lumbalregion. Bei hiervon abweichendem Befall der Beugeseiten und der Palmoplantarregion spricht man von Psoriasis inversa. Die Anordnung und Verteilung der Effloreszenzen auf dem gesamten Integument erlaubt eine hinsichtlich Prognose, Therapie und eventueller pathogenetischer Prinzipien wichtige Charakterisierung der Hauterscheinungen als Psoriasis guttata, gyrata, punctata, geographica, numularis und als psoriatische Erythrodermie. Die klinischen Befunde an der Haut lassen sich auf die pathologischen Prinzipien Entzündung und Para-

keratose mit charakteristischen histopathologischen Veränderungen im Corium und in der Epidermis zurückführen. Verdickung und Verlängerung der Papillen in einem ödematösen Stratum papillare, konvolutartig geschlängelte Kapillaren und ein chronisch entzündliches Infiltrat vorwiegend lymphozytoid-monozytoider Prägung im Corium, zeitlich und örtlich alternierende Hyperorthokeratose mit und Hyperparakeratose ohne darunterliegendem Stratum granulosum, sowie die Bildung sog. Munroe-Abszesse aus Ansammlungen neutrophiler Leukozyten in der Epidermis sind die wichtigsten Befunde. Eine insgesamt verdickte Epidermis, gehäufte Mitosen der Basalzellen und eine Akanthose sind Zeichen der beschleunigten Epidermiopoesis.

Aus dem von GRÜNEBERG (79) 1958 aufgestellten Katalog möglicher ätiopathogenetischer Faktoren (s. Tabelle 1) der Psoriasis vulgaris kann heute mit Sicherheit nur in der Vererbung ein ursächliches Prinzip der Erkrankung gesehen werden (92, 217, 226). Vererbt wird jedoch nicht die Krankheit selbst, sondern nur die Bereitschaft zur psoriatischen Hautreaktion. Dies, und die Tatsache, daß eine Reihe exogener und endogener Einflüsse zur Manifestation notwendig sind, hat bis heute trotz intensiver Zwillingsforschung (174) die Aufklärung des Erbgangs verhindert. Am häufigsten diskutiert werden eine autosomal dominante Vererbung mit unterschiedlicher Penetranz, ein doppelt rezessiver sowie ein multifaktorieller Erbgang (226).

Tabelle 1 Mögliche ätiopathogenetische Faktoren der Psoriasis vulgaris. Nach GRÜNEBERG (79)

1. Vererbung
2. Infektion (Virus, Bakterien)
3. Stoffwechsel (Kohlenhydrate, Lipide)
4. Hormone (Nebenniere, Thymus, Ovarien)
5. Nerven (Psychosen, Neurovasculär)

Neuerdings gewinnt die unter Punkt 4. in Tabelle 1 aufgeführte hormonelle Dysregulation in der Diskussion der Ätiopathogenese der Erkrankung wieder an Bedeutung. Eine auf umfangreichen experimentellen Ergebnissen aufgebaute Theorie (98, 99, 100), die das Krankheitsbild der Ps. v. in den Rahmen eines DHEA-Mangelsyndroms stellt, beschreibt die Folgen der Wechselwirkung zwischen einem veränderten Steroidstoffwechsel und der wahrscheinlich genetisch fixierten Zellmembranveränderung auf den Pentosephosphatcyclus, der durch die Bereitstellung von Pentosen und Reduktionsäquivalenten zahlreiche reduktive Biosynthesen beeinflußt. Im Lichte dieser Theorie lassen sich mehrere biochemische Einzelbefunde zu einer pathogenetischen Einheit zusammenfassen (98).

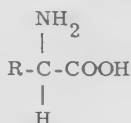
In der vorliegenden Arbeit wird eine zusammenfassende Übersicht und eine Diskussion der biochemischen Befunde über den Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel bei Ps. v. gebracht.

B HAUPTTEIL

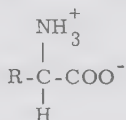
I. Aminosäuren

I. 1. Definition und allgemeine Eigenschaften

Bei der Säurehydrolyse von Proteinen werden chemische Substanzen frei, die zwei charakteristische funktionelle Gruppen, die Amino- und die Carbonsäure-Gruppe, besitzen. Dem gleichzeitigen Vorkommen dieser beiden reaktionsfähigen Gruppen verdanken die Substanzen mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht (MG) von 140 den Namen Aminosäuren. Die allgemeine Formel für die meisten natürlich vorkommenden Aminosäuren (AS) lautet:

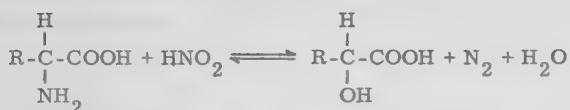


Je nach Ausbildung der Seitenkette R wird von polaren sauren, basischen, heterocyclischen, aromatischen oder schwefelhaltigen AS gesprochen. Die meisten natürlich vorkommenden AS besitzen mindestens ein asymmetrisches C-Atom mit der Folge einer Stereoisomerie. Ähnlich wie bei den Kohlenhydraten hat sich eine vom optischen Drehsinn unabhängige Einteilung in eine D- und L-Konfigurationsreihe durchgesetzt, wobei das L-Serin als Konfigurationsstandard dient. Die Wasserlöslichkeit der verschiedenen AS variiert beträchtlich. Prolin und Hydroxyprolin sind sehr gut, Cystin und Tyrosin kaum wasserlöslich. Gelöste AS liegen immer in polarer Form, meist als sog. Zwitterionen vor.



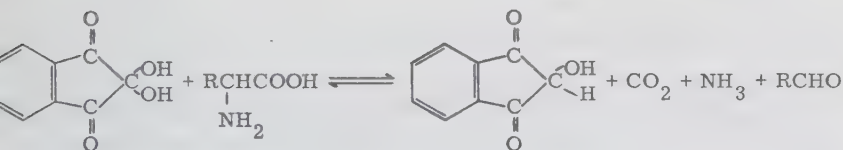
Diese Eigenschaft verleiht ihnen die Möglichkeit, sowohl mit Säuren als auch mit Basen, d. h. amphoter zu reagieren. Dadurch wird eine Vielzahl chemischer Reaktionen möglich, von denen hier einige erwähnt seien, die stoffwechselchemisch oder analytisch-chemisch von besonderer Bedeutung sind:

1. Die Reaktion mit salpetriger Säure liefert nach folgender Formel äquivalente Mengen von Stickstoff, der mittels manometrischer oder volumetrischer Methoden quantitativ erfaßt werden kann.



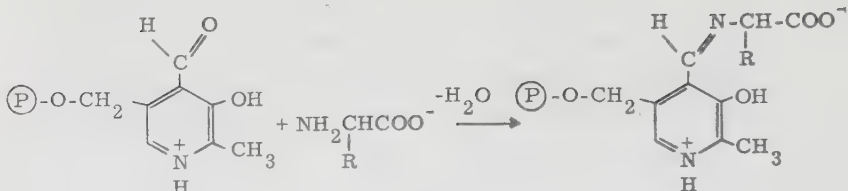
Prolin und Hydroxyprolin liefern diese Reaktion nicht, Cystin, Cystein und Glutamin führen durch teilweise Lactonbildung nicht zu äquimolaren Stickstoffmengen.

2. Die Ninhydrinreaktion ist von besonderer Bedeutung für die Bestimmung von AS in Papierchromatogrammen. Folgende Reaktion liegt zugrunde:

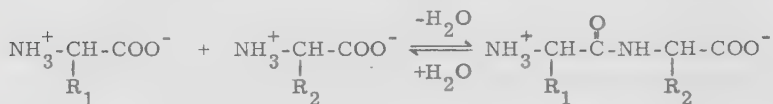


Das entsprechende Ammoniak reagiert mit je einem weiteren Molekül Ninhydrin und reduziertem Ninhydrin zu einem tiefblauen Farbstoff, der colorimetrisch bestimmt werden kann.

3. Eine für den Stoffwechsel der AS wichtige Reaktion ist die Bildung sog. Schiff'scher Basen, hier am Beispiel der Reaktion mit Pyridoxalphosphat demonstriert.



4. Die wohl wichtigste biochemische Reaktion ist die Säureamidbildung. Sie kann sowohl als Folge der Salzbildung an der Carbonylgruppe mit substituierten und nichtsubstituierten Aminen als auch als Acylierung der NH_2 -Gruppe betrachtet werden.



Die dabei entstehende Bindung $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C---NH-}$ wird α -Peptidbindung genannt und stellt die Grundlage für die Sequenzbildung in der Primärstruktur der Proteine dar.

1.2. Die AS der menschlichen Proteine

In Hydrolysaten menschlicher Proteine kommen von mehr als zweihundert bekannten AS regelmäßig folgende 21 AS aus der L-Konfigurationsreihe vor, die sich mit Ausnahme von Prolin und Hydroxyprolin alle auf die vorgenannte allgemeine Strukturformel zurückführen lassen:

Monoaminocarbonsäuren

Hydroxymonoaminocarbonsäuren

Glycin (Gly)

Serin (Ser)

Alanin (Ala)

Threonin (Thre)

Isoleucin (Ileu)

Leucin (Leu)

Valin (Val)

Monoaminodicarbonsäuren

Asparaginsäure (Asp)

Glutaminsäure (Glu)

Aromatische AS

Phenylalanin (Phe)

Tyrosin (Tyr)

Diaminomonocarbonsäuren

Arginin (Arg)

Lysin (Lys)

Hydroxylysin (Lys-OH)

Schwefelhaltige AS

Cystein (Cys-SH)

Cystin (Cys)

Methionin (Meth)

Heterocyclische AS

Tryptophan (Try)

Histidin (His)

Prolin (Pro)

Hydroxyprolin (Pro-OH)

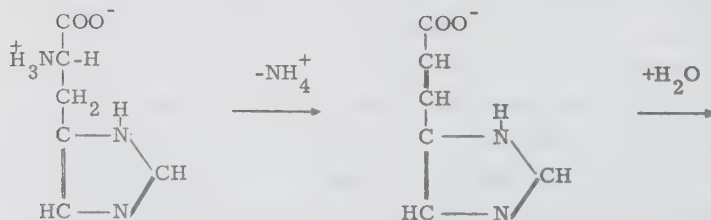
Zur Proteinsynthese werden nur AS der L-Konfigurationsreihe herangezogen. Wie aus der noch zu besprechenden komplexen Struktur der Proteine hervorgeht, können deren Eigenschaften nicht durch die alleinige Kenntnis der quantitativen AS-Zusammensetzung erklärt werden. Immerhin stellt sie aber eine grundlegende Information dar, die Voraussetzung für die Aufklärung der AS-Sequenz und anderer Aspekte der Proteinstruktur ist. Der Versuch, allgemeine Prinzipien der AS-Zusammensetzung verschiedener Proteine aufzustellen, ist gescheitert, wenn man von der Feststellung absieht, daß einige AS (Val, Leu, Ileu) in fast allen Proteinen, andere (Try, Gly, Lys, Meth, Arg, His) dagegen seltener gefunden werden. Andererseits gibt es einige Proteine, die geradezu durch das Prävalieren bestimmter AS charakterisiert sind. So zeichnet sich Seidenfibroin durch Glycin-, Alanin- und Serinreichtum, Woll- und Haarkeratin durch hohen Cystingehalt und Collagen durch hohen Prolin- und Hydroxyprolingehalt aus. Die Kenntnis solcher Besonderheiten erlaubt Rückschlüsse auf die Struktur und auf die Eigen-

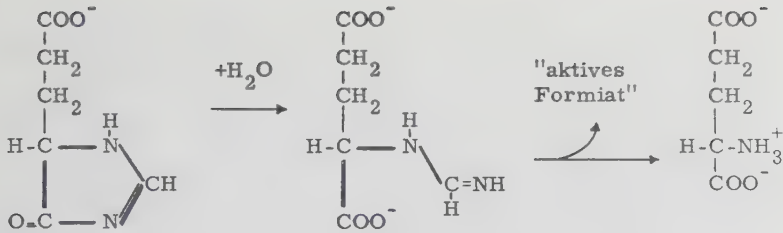
schaften der Proteine. Die Häufung der AS Prolin im Collagen schließt die Bildung einer regelmäßig fortlaufenden Spiralstruktur (α -Helix, s. S. 12) aus, während der Cystinreichtum für die mechanische Festigkeit und Elastizität einiger harter Keratine verantwortlich gemacht wird.

I. 3. Stoffwechsel der AS im Organismus

Der enzymatische Abbau von Proteinen mittels Exo- und Endoproteinasen liefert, wie die Säurehydrolyse, ein Gemisch von AS, die entweder direkt zur Neusynthese von Proteinen verwendet oder nach einigen Zwischenreaktionen im Harnstoff- und Citronensäurecyclus zu Harnstoff, CO_2 und Wasser abgebaut werden. Die wichtigste dieser Zwischenreaktionen ist die Transaminierung. Unter vorübergehender Bildung einer Schiff'schen Base mit der prosthetischen Gruppe des transaminierenden Ferments wird die Aminogruppe auf α -Ketoglutar Säure oder Oxalessigsäure übertragen. Die Regeneration der NH_2 -empfangenden Ketosäuren geschieht durch Dehydrogenasen unter Beteiligung von NAD^+ als Coenzym. Das dabei entstehende Ammoniak wird im Harnstoffcyclus in Harnstoff überführt.

Threonin, für das mehrere Abbauewege bekannt sind, nimmt nicht an der Transaminierung teil. Histidin wird zunächst durch eine Histidin-Ammoniak-Lyase desaminiert zu Urocaninsäure (UCS) und dann über Formiminoglutamat in Glutaminsäure verwandelt.





Arginin und Prolin werden ebenfalls in die im Knotenpunkt des AS-Stoffwechsels stehende Glutaminsäure verwandelt. Das Schicksal der aromatischen AS ist gekennzeichnet durch Sprengung des Ringes mittels Oxygenasen.

Die meisten Abbauschritte im AS-Stoffwechsel sind umkehrbar, so daß die Mehrzahl der in Proteinen vorkommenden AS auch synthetisiert werden können. Ist dies nicht möglich, so spricht man von essentiellen AS. Sie sind durch einen aromatischen Ring oder durch eine verzweigte Seitenkette ausgezeichnet. Die Liste solcher essentieller AS ist speciesabhängig und lautet für den Menschen:

Valin	Lysin	Phenylalanin
Leucin	Methionin	Tryptophan
Isoleucin	Threonin	

II. Proteine

II. 1. Allgemeine Eigenschaften und Struktur der Proteine

Die Proteine, neben den Nucleinsäuren heute die wichtigsten Forschungsobjekte in der belebten Natur, waren lange Zeit die Stiefkinder biochemischer Forschung. Dies hatte zwei Gründe: Erstens fehlten adäquate Untersuchungstechniken für ein Objekt, das sich in vieler Hinsicht von den üblichen chemischen Substanzen diametral unterschied (z. B. steigert Erhitzen nicht die Löslichkeit sondern führt zur Koagulation und

damit zur Unlöslichkeit), und zweitens hatte ein falsches Konzept, das ihnen den Rang chemisch wohldefinierter molekularer Substanzen absprach, und mit dem Stichwort "Kolloid-Konzept" charakterisiert werden kann, einen falschen Weg gewiesen. Kolloide mit ihren 1 - 100 m μ großen Mizellen entgingen durch die Kleinheit der Elementarpartikel auch der systematischen mikroskopischen Erforschung. So lagen die Proteine lange in einem Niemandsland zwischen chemischer und histologischer Forschung. Erst die wegweisenden Arbeiten von FISCHER (49, 50) erbrachten den Beweis, daß Proteine im wesentlichen aus Aminosäuren bestehen, die durch Peptidbindung (s.S.6) zu langen Ketten aneinandergereiht sind. Wenig später setzte sich auch das mit den Namen SVEDBERG (214), von MUTZENBECHER und SJÖGREN (136) verbundene Konzept durch, das den Polypeptidketten eine festgelegte Form und Länge, somit also molekularen Charakter zuschreibt. Wie kompliziert aber diese neuentdeckten Moleküle waren, wurde klar, als man feststellte, daß die üblichen chemischen und physikochemischen Parameter wie Molekulargewicht, isoelektrischer Punkt, Schmelzpunkt usw. nicht mehr ausreichten, um sie genau zu charakterisieren. Ja, selbst die genaue Kenntnis der AS-Sequenz konnte nicht alle Eigenschaften der Proteine erklären. Hier erwies sich die Auffassung von PAULING und COREY (147), daß ein Protein erst bei Kenntnis seiner dreidimensionalen Struktur ausreichend definiert sei, als ungeheuer fruchtbar. Generationen von Proteinchemikern erforschen seither mit den subtilsten Methoden diese Raumstruktur der Proteine. Für einige, z.B. Hämoglobin, Myoglobin, Ribonuclease, ist sie heute weitgehend bekannt, für andere steht die Aufklärung noch aus.

In den folgenden Kapiteln wird ein kurzer Abriß dessen gegeben, was heute allgemein und in einigen speziellen Fällen über die Proteinstruktur bekannt ist. Weitere Kapitel beschäftigen sich dann mit der heute sehr in den Mittelpunkt gerückten Erforschung der Proteinsynthese auf molekularbiologischer Ebene und mit den im Rahmen dieses Themas wichtigen Fermenten des Proteinstoffwechsels.

II. 1. 1 Die Primärstruktur

Wie bereits erwähnt, war es FISCHER (49, 50), der als erster die Bedeutung der kovalenten α -Peptidbindung für den Aufbau der Proteine erkannte. Die monotone Wiederholung der Bindungssequenz -NH-CH(R)-CO- , bei der R als AS-Rest die eingebaute AS charakterisiert, führt zu einem langgestreckten Fadenmolekül, das in seiner Achsenrichtung nur dort unterbrochen wird, wo Prolin oder Hydroxyprolin in das Molekül eingebaut sind. An solchen Stellen wird die Peptidbindung in den Pyrrolidonring einbezogen und erhält die Form N-CH(R)-CO- . Die Folge der aneinandergereihten AS wird heute allgemein Primärstruktur genannt. Die Polypeptidkette der bekannten Proteine umfaßt ca. 100 bis 150 AS, so daß bei einem durchschnittlichen MG der AS von 140 ein Polypeptid mit dem MG 17500 entsteht. Viele der bekanntesten Proteine scheinen aus mehreren, meist 2, 4, 8, 16, ... solcher Peptidketten zusammengesetzt zu sein.

Mit der Kettenbildung werden die reaktionsfähigen Amino- und Carboxylgruppen abgesättigt. Lediglich am Kettenanfang und am Kettenende sowie in den Seitenketten einiger AS verbleiben noch solche Gruppen, die für die Bildung von Strukturen höherer Ordnung wichtig sind. Während das Polypeptidgerüst grundlegende Eigenschaften aller Proteine festlegt, werden individuelle Eigenschaften einzelner Proteine durch die Seitenketten bestimmt. So bedingen nichtpolare -CH= oder -CH_2 -Gruppen hydrophobe, polare COO^- , OH , NH_3^+ , NH- Gruppen hydrophile Eigenschaften. Das Vorkommen der S-haltigen AS Cystein führt durch Oxydation der freien SH-Gruppe zu inter- und intramolekularen Disulfidbrücken. Im Gegensatz zu den Peptidbindungen sind diese nicht durch Hydrolyse, sondern nur durch reduzierende Agentien zu sprengen.

Viele Proteine (z. B. alle Plasmaproteine mit Ausnahme des Albumins) haben einen Kohlenhydratanteil. Diese sog. Glycoproteine im Rahmen der Besprechung der Primärstruktur zu erwähnen, ist sinnvoll, denn

die Kohlenhydrate sind durch kovalente Bindung an das Polypeptidge-rüst gebunden. Sie sind jedoch nicht Bestandteil der Kette selbst sondern lediglich N-glycosidisch oder O-glycosidisch gebundene, seitliche "Anhängsel", die jedoch je nach ihrer Anzahl die Moleküleigenschaften stark beeinflussen können. Neben der kovalenten Bindung von Kohlenhydraten an Proteine kommen auch salzartige, leicht dissoziierbare Verbindungen mit Heparin und Chondroitinsulfat vor. Solche Komplexe sind jedoch nicht zu den Glycoproteinen im engeren Sinne zu rechnen.

II. 1. 2 Die Sekundärstruktur

Wie einleitend schon bemerkt, ist durch Kenntnis der AS-Sequenz ein Protein nicht voll definiert. Vielmehr spielt die räumliche Anordnung der Polypeptidkette eine wichtige Rolle. PAULING und COREY (147) konnten ihre mit Röntgenstrahlbeugung erzielten Ergebnisse am besten durch die Annahme einer spiralförmigen Polypeptidkette deuten. Mit diesem sog. α -Helix-Modell ist eine regelmäßig gewundene Struktur gemeint, mit einer Ganghöhe von $5,4 \text{ \AA}$ und einer Neigung von 26° gegen die Horizontale. Stabilität wird dieser Struktur durch Wasserstoffbrückenbindungen, Van der Waals'sche und elektrostatische Kräfte verliehen. Die Bindungsenergie ist aber im Vergleich zu den kovalenten Bindungen wesentlich geringer. Außerdem kommen sie nur dann zur Wirkung, wenn bestimmte Abstände der Brückenpartner unterschritten werden. So wird verständlich, daß die Primärstruktur die Ausbildung einer α -Helix begünstigen oder verhindern kann. Besonders deutlich wird dieser Effekt beim Vorkommen von Prolin. Wie am Beispiel des Hämoglobin gezeigt wurde (175), gibt das Molekül an Stellen des Prolin-einbaus seine α -Helixstruktur auf, um sie nach kurzer Unterbrechung unter Richtungsänderung der Kettenachse erneut aufzunehmen.

Die α -Helix stellt jedoch nicht die einzige Möglichkeit dar, eine möglichst große Zahl von Brückenbindungen abzusättigen. Das Beispiel des

Keratins zeigt, daß durch mechanische Manipulationen die stabile α -Form in eine ebenso stabile β -Form übergeht, der eine Faltblattstruktur zugrundeliegt (110).

II. 1. 3 Tertiär- und Quartärstruktur

Mit der Bildung einer regelmäßigen α -Helix oder einer anderen stabilen Struktur sind jedoch noch nicht alle Bindungsmöglichkeiten der Polypeptidkette erschöpft. Die Folge ist, daß sich die einzelnen Helices in bestimmter Weise aneinanderlagern, um einen noch dichteren Molekülverband zu bilden. Besonders gut ist diese "Tertiärstruktur" für das α -Keratin von Haaren und Schafswolle untersucht (133). In diesem Fadenprotein lagern sich zwei bis drei Helices zu einem in sich verdrehten "Seil" zusammen; elf solcher "Seile" bilden dann eine etwa 70 Å dicke Protofibrille, wobei zwei mittlere "Seile" von neun äußeren "Seilen" umlagert sind. Die gesamte Struktur ist dann noch in eine Matrixsubstanz eingebettet.

Die globulären Proteine werden häufig aus genau definierten Untereinheiten aufgebaut, die für sich wieder eine eigene Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur besitzen. Die Art, wie diese Untereinheiten, meist durch Nebervalenzen oder Disulfidbrücken, an wenigen, aber wohldefinierten Stellen miteinander verbunden sind, wird Quartärstruktur bezeichnet.

II. 1. 4 Denaturierung von Proteinen

Die Besprechung der Struktur der Proteine wäre unvollständig, ohne einiges über das Phänomen der Denaturierung gesagt zu haben. Man hat darunter die Zerstörung der räumlichen Proteinstruktur zu verstehen. Alle physikalischen und chemischen Einwirkungen, die geeignet sind, Wasserstoff- oder Disulfidbrücken zu sprengen, bewirken demnach eine

Denaturierung. Erhitzung, Behandlung mit Harnstoff (konzentrierter Harnstoff löst die Wasserstoffbrücken) oder reduzierenden Substanzen wie Cystein, Cystamin, Thiolen usw. (sie alle sprengen Disulfidbrücken) sind bekannte Beispiele für die Möglichkeit, Proteine reversibel oder irreversibel zu denaturieren. Dabei können zwei Schritte unterschieden werden. Zunächst kommt es zur Sprengung von Brückenbindungen und das Molekül wird in einen metastabilen Zustand überführt. Darauf folgt ein Neuarrangement der Disulfidbrücken in statistisch willkürlicher Weise, das für die neue Stabilität und die Unlöslichkeit des denaturierten Proteins verantwortlich ist. Stets ist die Denaturierung mit gravierenden Änderungen der chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften verbunden.

II. 2. Die Biosynthese der Proteine

Die Tatsache, daß lebende Zellen und deren Folgegenerationen in der Lage sind, immer wieder so komplizierte Moleküle wie Proteine ohne wesentliche Abweichungen zu synthetisieren, setzt Speicherung und beliebigen Abruf der Information für alle Syntheseschritte voraus. Es gilt heute als gesichert, daß im Zellkern und speziell in den Chromosomen die Informationszentrale liegt. Dort befindet sich die durch Basenpaarung zu einer Doppelhelix gewundene Desoxyribonucleinsäure (DNS) (Watson-Crick-Modell (224, 225)), die in ihrer Basensequenz die Information für alle biochemischen Reaktionen beherbergt. Die Buchstaben des genetischen Code sind die Basen: Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). Die Kombination von jeweils drei solcher aufeinanderfolgender Basen codiert eine der einundzwanzig in menschlichen Proteinen vorkommenden AS. Der vollständige genetische Code der AS ist heute bekannt (110). Die Synthese geschieht jedoch nicht direkt am DNS-Strang, sondern größtenteils an eigens dafür geschaffenen Strukturen im Cytoplasma, an den Ribosomen bzw. Polysomen. Für die Über-

tragung der Information und die anschließende Synthese stehen der Zelle mindestens drei weitere Nucleinsäuren zur Verfügung: m-RNS, t-RNS und ein prozentual geringer Teil der gesamten RNS, der mit den Mitochondrien assoziiert ist und für die Synthese eines Teils der Enzyme verantwortlich sein soll. RNS unterscheidet sich von DNS durch das Vorkommen von Ribose statt Desoxyribose und Uracil statt Thymin im Molekülverband. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der Vorstellungen gegeben, die heute über die Biosynthese der Proteine bestehen.

II. 2. 1 Die Rolle der m-RNS

Der von MONOD und JACOB (134) stammende Begriff der messenger-RNS (m-RNS) bezeichnet eine Nucleinsäure, die sich außer durch die oben genannten Unterschiede im Basen- und Zuckeranteil noch durch ihre Einsträngigkeit von der DNS unterscheidet. Bei der Übertragung der Information von der DNS auf die m-RNS (Transskription) dient jeweils nur ein Strang der DNS als Matrix. Dabei können folgende Basenpaarungen entstehen: U----A, C----G, A----T. Der neusynthetisierte m-RNS-Strang verläßt den Zellkern und "heftet" sich an die Ribosomen des Cytoplasma. Das "Anheften" der m-RNS an das Ribosom geschieht in der Weise, daß Teile des gewundenen m-RNS-Stranges entfaltet und auf die Ribosomenoberfläche aufgelagert werden. Bevor jedoch die durch ATP auf ein hohes Gruppenübertragungspotential gebrachten AS an dem entfalteten RNS-Strang zu einer Polypeptidkette zusammengefügt werden können, müssen sie mit einer "Markierung" versehen werden, die ihrer Codierung am m-RNS-Strang entspricht. Dies geschieht durch die Kombination mit der t-RNS.

II. 2. 2 Die Rolle der t-RNS

Die transfer-RNS (t-RNS) ist eine doppelsträngige Nucleinsäure, beste-

hend aus 67 Basenresten, mit der Basenkombination ACC am Anfang und G am Ende des Stranges. In der Mitte des zu einer Helix gewundenen Stranges stehen drei Basen ungepaart zur Verfügung, um mit den entsprechenden Basen der m-RNS auf dem Ribosom kombinieren zu können. Aktivierung der AS und ihre Verbindung mit der ihr entsprechenden t-RNS geschieht durch spezifische Fermente. Durch die geometrisch korrekte Anordnung der t-RNS-Moleküle am Ribosom werden die einzelnen AS in solche Positionen gebracht, daß die polymerisierenden Fermente der Peptidbindung zur Wirkung kommen. Auf diese Weise entsteht eine mit dem Aminoende beginnende Polypeptidkette, die ihre codierte Entsprechung im m-RNS bzw. DNS-Molekül hat. Mit der Synthese dieser Polypeptidkette scheint die Aufgabe der entsprechenden Nucleinsäure erschöpft. Auf den Einbau von Kohlenhydratanteilen oder auf die Ausbildung der Strukturen höherer Ordnung hat sie keinen Einfluß mehr, wenn man davon absieht, daß die Primärstruktur bestimmte höhere Strukturen begünstigt.

II. 2. 3 Die Regulierung der Proteinsynthese

Jede Zelle besitzt in Form eines vollständigen Chromosomensatzes die Information für die Synthese aller in dem entsprechenden Organismus vorkommenden Proteine. Die Tatsache, daß immer nur ein Teil der zur Verfügung stehenden Information abgerufen wird, ist einer der Hauptaspekte der Erforschung der Regulierung von Proteinsynthese und Zelldifferenzierung. Nach neueren Untersuchungen (66) kommt die DNS in zwei, ihrem chemischen und biologischen Verhalten nach unterschiedlichen Formen vor: Im Zustand der Aktivität und im Zustand der Repression. Der Übergang von einer Form in die andere wird durch das Zusammenspiel dreier Bezirke auf dem Chromosom reguliert, die Regulator-, Operator- und Strukturgen genannt werden. Das Regulatorgen produziert einen Repressor, der zweifach spezifisch reagieren kann: einmal kann er das Operatorgen besetzen und dadurch die m-RNS-Syn-

these verhindern. Zum anderen kann er mit einer niedermolekularen Substanz (Co-Repressor) aus dem Cytoplasma oder dem umgebenden Medium reagieren und dann als Repressor der m-RNS-Synthese ausfallen. Solchen, induktiv genannten Systemen stehen repressive gegenüber, bei denen der Repressor erst durch Kombination mit einer kleinemolekularen Substanz repressiv auf das Operatorgen wirksam werden kann. Die bemerkenswerte Konstanz des Proteinbestandes des Körpers und die Fähigkeit, Verlust in kurzer Zeit auszugleichen, legt die Existenz eines "negative-feedback"-Mechanismus nahe. Der einfachste und effektivste Weg der Regulierung wäre, das synthetisierte Protein zu seinem eigenen Co-Repressor zu machen. Dies scheint jedoch wegen der Molekülgröße und der damit verbundenen Diffusionsbehinderung nicht der Fall zu sein. Vielmehr ist für viele Systeme beobachtet worden, daß Zwischenprodukte oder Metaboliten niedrigen Molekulargewichts die Rolle des Co-Repressors übernehmen.

II. 3. Proteolyse und proteolytische Fermente

Die Proteine einer lebenden Zelle sind nach vollzogener Teilung und in den meisten Fällen auch nach beendeter Differenzierung nicht unveränderliche Zellelemente, sondern unterliegen im geregelten Zusammenspiel synthetisierender und abbauender Fermente einem dauernden Wechsel. Die proteolytischen Fermente haben dabei die Aufgabe, Struktur- und Funktionsproteine in ihre Bausteine, die Aminosäuren zu zerlegen, um diese dann dem Endabbau zu Harnstoff, H_2O und CO_2 zuzuführen, oder sie für die Resynthese neuer Proteine zur Verfügung zu stellen. Ihr Angriffspunkt ist die Peptidbindung (Formel s.S. 6). Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der Seite der Spaltung liegt, ist keine Kopplung mit einem energieliefernden Prozeß nötig. Dagegen sind fast alle Peptidasen in ihrer Aktivität stark pH-abhängig und benötigen zur vollen Entfaltung ihrer Wirkung bestimmte Metallionen.

Nach ihrem Angriffspunkt in der Mitte oder am Ende der Peptidkette unterscheidet man Endo- und Exopeptidasen. Die Endopeptidasen reagieren im Gegensatz zu den meisten Fermenten nicht substratspezifisch, sondern sind auf bestimmte Merkmale in der Primärstruktur der Proteine eingestellt. Zu den Endopeptidasen gehören die bekannten Verdauungsfermente Trypsin, Pepsin, Chymotrypsin und Kathepsin. Kathepsin ist der Sammelbegriff für Proteasen, die ihr Wirkungsoptimum bei leicht saurer Reaktion haben. Sie kommen intrazellulär vor.

Die Exopeptidasen werden wieder in Amino- und Carboxypeptidasen unterschieden, je nach ihrem Angriffspunkt am Amino- oder Carboxylende der Peptidkette. Weiterhin sind spezifische Di- und Tripeptidasen bekannt.

Abschließend sei noch erwähnt, daß eine internationale Kommission zur Ordnung der Nomenklatur alle bekannten Fermente numeriert und, wo möglich, mit einem systematischen Namen versehen hat. Die peptidspaltenden Hydrolasen erhielten die Kennziffer 3.4.. Weitere Ziffern stehen zur Unterteilung innerhalb dieser Gruppe zur Verfügung, so daß z. B. Leucinaminopeptidase die Kennziffer 3.4.1.1 erhielt.

III. Biochemisch quantitative Befunde über Aminosäuren und Proteine in normaler und psoriatischer Epidermis

III.1. Darstellung einiger Untersuchungsmethoden

Die quantitative Bestimmung des α -Amino-Stickstoffes als grundlegende Information zur Berechnung des Gesamtgehaltes an Aminosäuren in einer Extraktionslösung geschieht üblicherweise nach der Methode von VAN SLYKE (199). Ihr liegt die auf Seite 5 als Nr. 2 beschriebene Reaktion zugrunde.

Zur Freisetzung von Aminosäuren aus Proteinen werden die zu untersuchenden Substrate einer ca. fünfzig Stunden dauernden Säurehydrolyse mit 6-normaler Salzsäure unter Stickstoffatmosphäre bei 110 °C unterzogen. Für die quantitative Einzelbestimmung der Aminosäuren stehen heute weitgehend automatisierte Apparaturen zur Verfügung, die in verschiedenen Variationen nach der Methode von MOORE und STEIN (135) arbeiten. Sie bestehen aus einem säulenförmig angeordneten Ionenaustauscherharz, das von der Aminosäurenlösung und von einem Puffergradienten durchströmt wird. Das AS-Gemisch wird dabei durch Unterschiede in der Dissoziation am Austauscherharz aufgetrennt und mit dem Eluat nacheinander wieder ausgespült. Der quantitative Nachweis geschieht colorimetrisch, wobei die Ninhydrinreaktion (s.S. 5) als Farbreaktion dient. Der Proteingehalt von Haut- und Schuppenextrakten wird ebenfalls meist colorimetrisch bestimmt, z. B. mit dem Folin-Ciocalteu-Reagenz in der Modifikation nach LOWRY et al. (123).

Um zu vergleichbaren Fraktionen der epidermalen Ausgangssubstrate für die weitergehende Analyse mit hochauflösenden Trennverfahren zu kommen, sind standardisierte Lösungs- und Vorbehandlungsverfahren vorgeschlagen worden (32, 156). Meist geschieht nach Entfetten und Zerkleinern der Epidermisstücke die Extraktion der Proteine in der Reihen-

folge: Wasser oder Neutralpuffer, 1-molare Essigsäure + 6-molare Harnstofflösung bei pH 8, Alkalilösungen bei pH 10-12 oder Na-Borhydridlösung.

Die weitere Auftrennung der so gewonnenen Proteinlösungen geschieht mit physikochemischen Methoden (Aussalzen, Elektrophorese in verschiedenen Variationen, Säulenchromatographie) und mit biologischen Methoden (OUCHTERLONY-Technik (138), Immunelektrophorese als Mikromethode nach SCHEIDEGGER (173)). Farbreaktionen dienen auch zum Nachweis von Kohlenhydrat- und Nucleinsäureanteilen in Proteinen. Für Glycoproteine hat sich besonders die PAS-Färbung in der Modifikation nach BIEL et al. (18) bewährt. Nucleoproteine reagieren mit Pyronin G zu einem grünbraunen Farbstoff.

Zum Fermentnachweis stehen grundsätzlich zwei Methoden zur Verfügung: 1. Die biochemisch quantitative Messung des Substratumsatzes. 2. Cytochemische Verfahren. Bei der ersten Methode kann der Substratumsatz direkt oder unter Zuhilfenahme einer NADH-abhängigen Folge-reaktion gemessen werden. Die cytochemischen Verfahren beruhen meist auf einer Postinkubations-Kupplungsreaktion. Dabei werden Gewebeschnitte mit dem Substrat des zu untersuchenden Fermentes und mit einem Reagenz inkubiert, das mit dem Folgeprodukt des Substrates einen gut sichtbaren Farbstoff bildet (20). Zur gleichzeitigen histologischen Darstellung der Schnitte kann eine der üblichen Färbungen angeschlossen werden. Der Wert der Methode liegt in der Möglichkeit, die Enzymaktivitäten bestimmten Zellschichten oder Einzelzellen zuzuordnen zu können.

Die Entwicklung der Isotopentechnik, insbesondere der Autoradiographie, hat der biochemischen Forschung eine elegante Methode geliefert, die Einblicke in die zeitliche und räumliche Stoffwechseldynamik lebender Gewebe ermöglicht. Als optische "Anzeiger" dienen im speziellen Fall der Untersuchung des Proteinstoffwechsels ^3H -, ^{35}S - oder ^{14}C -markier-

te AS. Wegen der nicht unwesentlichen Strahlenbelastung kommen im klinischen Bereich nur "in-vitro"-Versuche in Frage. Der technische Vorgang besteht im wesentlichen darin, daß excidierte Hautstücke in einer Nährlösung mit der markierten AS inkubiert und nach wechselnd langer Inkubationszeit zu histologischen Schnitten aufgearbeitet werden. Anschließend wird der Schnitt nach dem "Dipping-Verfahren" (48) mit einer Photoemulsion überzogen und nach einer vom verwendeten Isotop abhängigen Expositionszeit fixiert. Die Auswertung des Präparates kann qualitativ durch Anfertigung eines Mikrophotogrammes oder quantitativ durch Silberkornzählung mit dem Meßokular geschehen. Teilweise wird die lichtmikroskopische durch eine elektronenmikroskopische Auswertung ersetzt (36, 71). Dadurch werden Aufschlüsse über die Zuordnung bestimmter Stoffwechselvorgänge zu submikroskopischen Zellstrukturen erhalten. Fehlerquellen des autoradiographischen Verfahrens liegen in der Fähigkeit der AS unspezifische Bindungen mit bereits vorgebildeten Proteinen einzugehen.

III. 2. Die freien Aminosäuren

Unter den wasserlöslichen Inhaltsstoffen der Epidermis (Aminosäuren, lösliche Proteine, Peptide, Polysaccharide, Nucleinsäuren, Mineralien) stellen die Aminosäuren den größten dialysierbaren Anteil dar (64, 129, 161). Ihre Konzentration liegt für normales Stratum corneum zwischen 6 % und 18 % (38, 201, 216). PASCHER et al. (139) konnten durch "Tesa-stripping" aufeinanderfolgende Schichten des Stratum corneum gewinnen und haben diese einzeln auf ihren AS-Gehalt hin untersucht. Sie fanden einen charakteristischen Anstieg der Konzentration von der Peripherie bis zum Beginn der sog. Barriere, den untersten Schichten des Stratum corneum (pars conjuncta des Stratum corneum). In der Barriere selbst sank die Konzentration wieder leicht ab.

Im Vergleich zu Hautschabseln gesunder Versuchspersonen ist die AS-

Konzentration in psoriatischen Schuppen signifikant erniedrigt (65, 60, 62, 77, 112, 182, 234). ROSSMILLER und HOEKSTRA (161) konnten eine ähnlich starke Verminderung auch in experimentell erzeugter hyperkeratotischer Meerschweinchenepidermis feststellen.

Der quantitative Vergleich der Ergebnisse verschiedener Autoren ist jedoch durch die Verwendung unterschiedlicher Bezugsgewichte (z. B. Frischgewicht, Trockengewicht, wasserlöslicher Anteil) sehr erschwert (60, 183).

Immerhin ist den Angaben von GRÜNEBERG und SZAKALL (77) zu entnehmen, daß die verminderte Konzentration freier AS in psoriatischen Schuppen mit einer Abnahme des gesamten wasserlöslichen Anteils von 42 % auf 7 % (8, 14, 15, 59, 60, 185) einhergeht. Dadurch ändert sich die Konzentration der freien AS im "Kompartiment" der wasserlöslichen Substanzen trotz großer absoluter Abnahme nur wenig. Die verbleibende prozentuale Verminderung der freien AS im wasserlöslichen Anteil geschieht zugunsten einer Vermehrung löslicher Proteine und Peptide.

Neben der absoluten Verminderung der freien AS in psoriatischen Schuppen sind quantitative Verschiebungen in ihrem Spektrum zu beachten. In der folgenden Tabelle 2 sind die von einigen Untersuchern angegebenen Relativprozente der freien AS verschiedener Substrate zusammengestellt. In zwei Fällen ist der Nachweis oder das Fehlen einer AS durch + oder - gekennzeichnet.

Table 2. Free Aminoacids in Human and psoriatic skin substrates. Zusammenfassende in Relativprozenten

Str.c. = Stratum corneum (gesund)
 Epid. = Gesamtepidermis (gesund)
 Ps.S. = Psoriatische Schuppe

Autor	SPIER (201)	TABACHNIK (216)	KLOOS (112)		BURK (30)	SATOH (171)	CORNISH (37)
Substrat	Str. c.	Epid.	Ps.S.	Str. c.	Str. c.	Ps.S.	Ps.S.
Asp	3,8-10,8	1,82	3,96	3,00	5,29	+	++
Glu	0,5-2,0	6,47	5,09	2,43	1,74	+	+++
Ser	20,0-31,0	20,20	10,74	23,20	29,56	+	+++
Gly	6,0-9,5	17,50	8,50	16,12	12,00	+	+++
Thr	4,7-9,0	1,09	6,32	7,13	5,91	+	+
Ala.	6,7-10,0	8,18	10,14	9,21	10,61	+	+++
Tyr	2,6-4,9	1,43	3,31	2,95	1,22	+	+
Val	1,6-4,0	1,32	6,10	3,81	2,61	+	+++
Leu	1,8-6,0	1,03	9,23	2,62	1,22	+	+++
Phe	2,6-5,2	-, -	4,40	2,83	0,69	+	-
Cit	9,8-16,0	10,48	1,53	10,00	10,61	-	-
Orn	3,8-7,2	-, -	3,97	2,87	-, -	-	-
His	3,0-5,3	2,55	3,41	4,29	6,61	+	-
Lys	3,0-7,0	10,00	5,87	1,79	4,17	+	-
Arg	3,0-4,7	5,90	2,65	0,73	4,17	+	-
Pro	-, -	1,92	3,50	1,48	+	-	++
UCS	0,5-2,0	0,50	-, -	6,64	-, -	-	-
Meth	-, -	0,57	2,32	0,72	-, -	-	-
Cys	-, -	-, -	-, -	-, -	0,60	-	-

Auffallend an den tabellarisch aufgeführten Ergebnissen ist das nahezu völlige Fehlen von Cystein und Cystin in allen Substraten, was KLOOS und SCHWARZ (112) auf den vollständigen Einbau dieser AS in die Skleroproteine zurückführen. In der Tat enthalten die später zu besprechenden Hydrolysate normaler und psoriatischer Epidermis bis zu 2,5 % Cystin (121, 124, 142, 168, 243). Dagegen scheint der Einbau der ebenfalls S-haltigen AS Methionin nicht so vollständig zu sein (114).

Die Analyse der Tabelle 2 hinsichtlich spezifischer Veränderungen bei der Psoriasis vulgaris zeigt, daß hauptsächlich jene AS eine Konzentrationsminderung erfahren, die im normalen Stratum corneum am stärksten vertreten sind. So ist Serin, das in normalem Stratum corneum 25 % der gesamten AS ausmacht, auf 10 %, die Summe von Serin, Glycin und Citrullin von 50 % auf 20 % reduziert (112). Das übrige AS-Spektrum ist wenig verändert, wenn man die Auswirkungen der genannten Veränderungen auf die prozentuale Verteilung der anderen AS berücksichtigt. Glutaminsäure ist in psoriatischen Schuppen wesentlich stärker vertreten als in normalem Stratum corneum, was nach SCHWARZ (184) auf die fehlende Metabolisierung zu Pyrrolidoncarbonsäure zurückzuführen ist. Arginin und Citrullin zeigen in der Epidermis von Psoriatikern und von Hautgesunden große individuelle und körperregionale Schwankungen, verhalten sich jedoch kompensatorisch, so daß mit einer Umwandlung von Arginin in Citrullin unter NH_3 -Abspaltung gerechnet werden muß (112). Citrullin, wie Arginin und Ornithin wichtiges Glied des Harnstoffcyclus, ist in psoriatischen Schuppen wesentlich geringer konzentriert. Inwieweit hier eine Störung im Harnstoffcyclus vorliegt, ist noch nicht zu entscheiden.

Die hinsichtlich der Diagnose einer latenten Psoriasis wichtige Frage, ob ähnliche Veränderungen im AS-Spektrum, wie sie für befallene Psoriatikerepidermis nachgewiesen sind, auch in unveränderter Psoriatikerepidermis zu finden sind, haben SCHWARZ und KLOOS (182, 187) untersucht. Sie fanden im wasserlöslichen Teil nichtbefallener Psoriatiker-

epidermis relativ niedrige α -Amino-N-Werte, die aber noch im Streubereich normaler Hautschabsel lagen. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, sind die Abweichungen bei Serin, Citrullin und Glycin nicht erheblich, die Summe ihrer Konzentrationen läßt keine Tendenz zur Verminderung erkennen. Histidin, die Muttersubstanz der deutlich vermindert vorkommenden Urocaninsäure, ist nicht kompensatorisch erhöht, sondern erreicht etwa die Werte in normaler Epidermis.

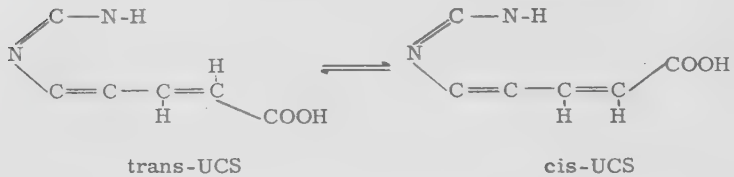
Tabelle 3 Aminosäuregehalt normaler und psoriatischer Epidermis.
Zahlenangaben in Relativprozenten.
Nach SCHWARZ und KLOOS (187)

	normale Epidermis	psoriatische Schuppen	nichtbefallene Psoriatiker- epidermis
UCS	6,64	-, -	1,49
His	4,29	3,41	4,78
Ser	23,20	10,74	27,23
Gly	16,12	8,50	14,52
Cit	10,00	1,53	7,94

III. 3. Das Histidinabbauprodukt Urocaninsäure

Die bereits 1953 von ZENISEK und KRAL (244) im Schweiß und später mehrfach in Epidermisextrakten (27, 140, 200, 215, 216) nachgewiesene Urocaninsäure ist in psoriatischen Schuppen nur in minimalen Mengen zu finden (183, 185, 187, 207). Mittels markierter AS konnte nachgewiesen werden, daß die Urocaninsäure in der Epidermis ein direktes Abbauprodukt von Histidin ist (179, 180). Diese AS reichert sich stark in den Keratohyalin granula (KH) an (73, 153). Es lag nahe, bei der Psoriasis eine Verminderung des histidinabbauenden Ferments Histidase anzunehmen, was jedoch durch den sogar vermehrten Nachweis dieses

Ferments in psoriatischen Schuppen (153) widerlegt wurde. Wenn auch eine einheitliche Deutung der Befunde über die Urocaninsäure nicht gelungen ist, so bleibt das Fehlen dieses Metaboliten doch das hervorragendste Merkmal des veränderten AS-Stoffwechsels bei Psoriasis vulgaris. Schlüssige Aussagen über die Funktion der Urocaninsäure bei der Orthokeratose konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Ihre Bedeutung als Lichtschuttfaktor ist jedoch mehrfach nachgewiesen (3, 141, 215). In vitro konnte gezeigt werden, daß unter UV-Bestrahlung eine Umwandlung ihrer trans-Form in die cis-Form stattfindet (141).



Der Umwandlungsprozeß soll auch in vivo bei der Wanderung der UCS von ihrem Entstehungsort an den Keratohyalin granula in die peripheren Schichten des Stratum corneum geschehen (141).

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, ist auch in nichtbefallener Psoriatikerhaut eine deutliche Verminderung der UCS-Konzentration festzustellen. Dies läßt an einen krankheitsspezifischen Stoffwechseldefekt denken. Allerdings konnte auch in experimentell erzeugter hyperkeratotischer Rattenepidermis, in der es zu einer morphologisch sichtbaren Schädigung der Keratohyalin granula kam, ein Schwund an UCS nachgewiesen werden (186, 187). Allgemein gesagt, scheinen funktionell geschädigte Keratohyalin granula für den Stoffwechseldefekt verantwortlich zu sein, unabhängig von der Ursache für die Schädigung.

III. 4. Aminosäurenzusammensetzung von Epidermishydrolysaten

Während zur Analyse der vorher beschriebenen freien AS ein wohldefiniertes Substrat, nämlich der wasserlösliche, dialysierbare, nicht proteingebundene Teil der Epidermis verwendet wurde, reicht die Palette der zu hydrolysierenden Substrate von der gesamten Epidermis bis zu einzelnen Proteinfractionen. Dies führte dahin, daß, wie CROUNSE (41) sagt, keine zwei Arbeitsgruppen das gleiche Untersuchungsmaterial analysierten oder die gleichen Lösungs- und Extraktionsmethoden verwendeten. Da gleichzeitig das über die uneinheitlichen Bezugssysteme im Kapitel III. 2. gesagte gilt, ist der Vergleich der Ergebnisse verschiedener Autoren nahezu unmöglich.

In großem Umfang hat PASCHER (142) Hautschabsel hydrolysiert und das Aminosäurenspektrum analysiert. Am stärksten vertreten waren Glu, Asp, Leu und Gly. Diese AS sind auch in Hydrolysaten psoriatischer Schuppen in hiermit vergleichbaren Mengen enthalten (243). Der NaOH-lösliche Anteil war insgesamt in seinem AS-Spektrum konstanter, so daß ihm wahrscheinlich ein einheitliches Protein zugrundeliegt.

Die Aminosäurenzusammensetzung der Zellmembranen normaler menschlicher Hornzellen haben MATOLTSY und MATOLTSY (132) bestimmt. Erst nach langer Hydrolyse konnte eine vollständige Spaltung der Proteine erreicht werden. Das dann entstandene Hydrolysat war reich an Cystin und Prolin. Prolin, das den Aufbau einer regelmäßigen α -Helix stört (7) (s. auch S. 12-13) kommt auch in anderen lösungsresistenten Fraktionen der Epidermis vermehrt vor (142). Der relativ hohe Cystingehalt steht im Gegensatz zur geringen Konzentration dieser AS in anderen epidermalen Substraten. Für die Gesamtepidermis liegt der Cystingehalt zwischen 0,5 % und 2,5 % (121, 124, 129, 142, 168, 235, 243), in sog. harten Keratinen (Haare, Nägel), erreicht er 18 % (133). Das eine freie SH-Gruppe tragende Cystein wird bei der Säurehydrolyse der Proteine zu Cystin oxydiert, so daß in der genann-

ten Konzentration für Cystin diese AS enthalten ist. Die Frage, ob die für psoriatische Schuppen berichtete Vermehrung freier SH-Gruppen (54, 57, 58, 60, 137, 159, 193, 194, 239, 245, 246) auf den Anstieg von Cystein auf Kosten von Cystin zurückzuführen ist, kann daher durch die hier referierten Untersuchungen nicht beantwortet werden. Grundsätzlich ist denkbar, daß die SH-Gruppen-Vermehrung nur eine scheinbare ist, und durch das "Herauskehren" normalerweise im Molekülinneren gelegener Gruppen zustandekommt.

In keinem der normalen oder psoriatischen Substrate (Schuppen, Gesamtepidermis) wurde ein festes Verhältnis der drei AS His : Lys : Arg = 1 : 4 : 12 gefunden (142), wie es für einige harte Keratine beschrieben ist (19). Die von WILKERSON (235) geäußerte Ansicht, daß in allen Keratinen ein einheitliches Grundprotein existiert, das durch den zusätzlichen Einbau einiger weniger AS seine spezifische Erscheinungsform als Haar-, Nagel- oder Schuppenkeratin erhält, muß damit als widerlegt gelten.

Wie in Kapitel III. 5. gezeigt werden wird, ist das Proteinspektrum des epidermalen Keratins sehr komplex. Um daher den parakeratotischen Verhornungsdefekt chemisch näher zu charakterisieren, genügt es nicht, pauschale Analysen von Gesamtepidermis oder von Schuppen durchzuführen, sondern es müssen einzelne, wohldefinierte Proteine auf ihre AS-Sequenz oder zumindest auf ihre AS-Zusammensetzung hin untersucht werden. Da die Gewinnung einheitlicher, durch Extraktionsprozeduren nicht veränderter Proteine auf methodische Schwierigkeiten stößt, ist diese bisher nur in geringem Umfang geschehen. ROTHBERG et al. (168) und CROUNSE (40) haben solche Analysen mit zwei bei pH 5,0 und pH 5,5 fällbaren Proteinen aus Alkaliextrakten von normalem Stratum corneum und von psoriatischen Schuppen durchgeführt. Der Prolingehalt der pH 5,5-Fraktion aus psoriatischen Schuppen war signifikant höher, der Phenylalaningehalt der pH 5,0-Fraktion signifikant niedriger als im genannten Vergleichssubstrat (168). Die Unterschiede bei den

anderen Aminosäuren waren nicht so deutlich. Aus normaler menschlicher und tierischer Epidermis wurde ein lösliches, bei pH 4,5 fällbares Protein mit dem Molekulargewicht 30.000 isoliert, das sich durch seinen besonderen Reichtum an Histidin auszeichnet (10, 33, 80, 102, 219). Außer dieser AS fanden sich Ser, Thre, Arg, Ala, Asp, Glu und Tyr sowie das Histidinabbauprodukt UCS. Die Art der Bindung der UCS im Peptidverband ist nicht genau bekannt. Sie soll jedoch für die Kopplung des histidinreichen Proteins (HRP) an ein Großmolekül mit einem Molekulargewicht von 190.000-400.000 verantwortlich sein (213), wahrscheinlich über die endständige Carboxylgruppe (190). Der Nachweis von HRP in der Epidermis ist streng an das Vorhandensein einer Granularzellschicht gebunden.

Eine andere Möglichkeit, Proteine näher zu charakterisieren, haben HÄHNEL (81, 82, 83) und CROUNSE (40) genutzt, indem sie die N-terminalen AS bestimmten. In allen epidermalen Substraten fanden sich folgende AS N-terminal: Asp, Thre, Ala, Val, Glu, Ser und Gly. Alanin ist in den Proteinen psoriatischer Schuppen etwa viermal häufiger endständig als in denen von normalem Schwielenhorn. Außerdem ist die Gesamtzahl der endständigen AS absolut erhöht, woraus auf ein vermindertes Molekulargewicht der psoriatischen Schuppenproteine geschlossen werden kann. Der Unterschied soll etwa eine Zehnerpotenz betragen (82).

III. 5. Proteinspektren normaler und psoriatischer Substrate

Voraussetzung für ein sinnvolles Studium der epidermalen Proteine ist ihre Reindarstellung aus den verschiedenen Substraten. Die Proteinchemie stößt dabei aber immer wieder auf die Schwierigkeit, daß Extraktions- und Reinigungsmaßnahmen außerordentlich leicht zu Strukturveränderungen der zu untersuchenden Proteine führen. Vergleichbar sind daher nur Ergebnisse, denen identische Vorbehandlungen des

Analysematerials zugrunde liegen.

Nach MATOLTSY (130) können die epidermalen Proteine grob in "lösliche" und in "unlösliche" eingeteilt werden. "Löslich" sind alle diejenigen, die durch Behandlung der Epidermissubstrate mit Wasser oder Neutralpufferlösungen aufgelöst werden, "unlöslich" solche, bei denen dies erst nach Behandlung mit konzentrierten Harnstoff- oder Alkalilösungen oder mit anderen denaturierenden Agentien geschieht. Der nach Alkalibehandlung noch unlöslich verbleibende Rest besteht im wesentlichen aus Zellmembranen.

III.5.1 Die "löslichen" Epidermisproteine

Der Gehalt der Epidermis an löslichen Proteinen ist relativ niedrig und beträgt nach MARGHESCU und BRAUN-FALCO (125) etwa 17 mg% des Trockengewichts. Er nimmt vom Stratum basale zum Stratum corneum hin ab (131, 191). In psoriatischen Schuppen sind die löslichen Proteine im Vergleich zu normalem Stratum corneum und zu Callus um das Drei- bis Fünffache erhöht (116, 125, 126, 170, 234). Dieser Mehrgehalt kann nur zu einem Viertel (125, 126) auf die häufig nachgewiesene vermehrte "Durchtränkung" der Schuppen mit Serumproteinen zurückgeführt werden (12, 51, 114, 155). Der Rest entfällt auf eine epidermale Mehrproduktion oder ist durch mangelnde Ausreifung zu unlöslichen stabileren Skleroproteinen bedingt.

ROE (157, 158, 159) isolierte aus psoriatischen Schuppen drei lösliche Proteine, je ein Faden-, Glyco- und Nucleoprotein, die in normalem Stratum corneum nur in geringerer Menge enthalten waren. Das Fadenprotein, Epidermin genannt, soll Bestandteil der Tonofibrillen sein (116). Das Glycoprotein wurde mehrfach näher untersucht (23, 52, 61, 125, 160, 230). Es entstammt teilweise dem Zellinneren, teilweise einer bei Psoriasis vulgaris persistierenden Interzellulärschicht, die das feste Zusammenhaften der Schuppen bewirken soll. In nicht verhornenden

Strukturen fehlt das Glycoprotein, so daß es von einigen Autoren als spezifisches Verhornungsprodukt angesehen wird (52). BERRENS (11, 13) allerdings bestreitet die Existenz eines solchen Glycoproteins und führt den häufigen Nachweis PAS-positiver Substanzen in den Proteinfraktionen auf die gleichzeitige Ausfällung von Chondroitinsulfat zurück.

Das Bild über die Zusammensetzung der löslichen Epidermisproteine wird durch Verwendung hochauflösender Trennverfahren zunehmend verwirrender. So wurden je nach Substrat zwischen zwei und zweiundzwanzig verschiedene Proteine identifiziert, die teilweise mit Serumproteinen identisch, teilweise von diesen verschieden waren. Normale Epidermis enthielt bei einfacher Elektrophorese neben einigen Serumproteinen stets drei zusätzliche Proteinbanden (105, 145, 146, 191), je eine im Präalbumin-Albuminbereich (Bande I), im α - oder β -Globulinbereich (Bande II) und im γ -Globulinbereich (Bande III). Die zweite Bande ist stark, die beiden anderen schwach SH-positiv (105, 145, 191). Mit allen Trennverfahren konnte eine zahlenmäßige Vermehrung der Proteinfraktionen in psoriatischen Substraten gefunden werden (51, 160, 130, 170, 191, 198), die teilweise zu krankheitstypischen Spektren führt (113, 170). Typisch für die psoriatischen Schuppen ist die Heterogenität von Bande II mit dem Auftreten lipoproteinhaltiger Subfraktionen sowie die Zunahme an Nucleoproteinen und SH-Gruppen in Bande I und II (115, 116, 191). Die Nucleoproteine können bis zu 25 % des gesamten löslichen Proteinanteils ausmachen (114). Die Vermehrung der Bande I und II auf Kosten von Bande III, die bei der Verwendung reiner Stratum corneum-Präparationen statt Gesamtepidermis als Ausgangssubstrat im Normalfall beobachtet wird, fehlt bei den entsprechenden psoriatischen Substraten (191).

Die Immunelektrophorese kann wegen der geringen Menge der Präcipitate und wegen der Immunkomplexbildung nur wenig zur Aufklärung der chemischen Zusammensetzung und der Struktur der Epidermisproteine beitragen. Ihr Wert liegt vielmehr in der Möglichkeit, durch Vergleich mit den sehr gut bekannten Serumproteinen den Anteil autochthoner Haut-

proteine aus dem gesamten epidermalen Proteinspektrum herauszulesen. Leider sind die Fragen der Antigenität der Hautproteine und ihrer Antigengemeinschaft mit den Serumproteinen noch zu wenig geklärt, um definitive Aussagen machen zu können. Die Angaben in der Literatur sind deshalb auch teilweise widersprüchlich. In der Darstellung mit Antihumanserum fanden einige Untersucher in Epidermisextrakten hautgesunder Versuchspersonen sowohl Serumproteine als auch autochthone Epidermisproteine (63, 105, 125).

Die umgekehrte Darstellung mit Antiepidermisseren lieferte nur Hinweise auf Serumproteine (195). Lediglich für Psoriasissschuppen sind die Ergebnisse einheitlich. Es wurden immer beide Gruppen nachgewiesen (12, 51, 114, 155, 195).

III. 5. 2 Die unlöslichen Epidermisproteine

RUDALL (169) gelang es, aus Kuhschnauzenepidermis durch Extraktion mit reversibel denaturierenden Harnstofflösungen zwei Proteine zu isolieren, von denen eines ein schwefelarmes Fadenprotein mit α -Helixstruktur (6), das andere ein relativ schwefelreiches globuläres Protein ist. Diese zunächst einheitlich erscheinenden Proteine konnten auch in menschlicher Epidermis nachgewiesen werden (6, 7, 157, 158). Das Fadenprotein mit einem Molekulargewicht von 25×10^6 (4, 6, 7) wurde durch fraktionierte Aussalzung in mindestens sechs weitere Proteine zerlegt (165). In den tieferen Schichten der Epidermis ist das Protein stärker vertreten als im Stratum corneum.

Durch Extraktion mit konzentrierten Alkalilösungen werden die schwer löslichen Proteine, unter denen man die Endprodukte der epidermalen Keratinisierung vermutet, gelöst. Vier verschiedene Proteine fallen bei kontinuierlicher Säuerung von Alkaliextrakten bei pH-Werten von 6,3, 5,5, 5,0 und 4,5 aus (31, 39, 40, 163). Bei wiederholtem Auflösen und Fällen geht die pH 6,3-Fraktion unter Abspaltung von Peptiden und AS

in die anderen über. Sie stellt mit 40 % gleichzeitig den Hauptteil aller Proteine im Stratum corneum und ist in den tieferen Schichten weniger konzentriert. Wenn man unter epidermalem Keratin, mangels einer besseren chemischen Definition, das Endprodukt der differenzierten Epidermiszellen versteht, dann hat die pH 6,3-Fraktion am ehesten Anspruch auf diese Bezeichnung. Die anderen Fraktionen sind dann als deren Vorläufer oder Abbauprodukte zu betrachten.

In der psoriatischen Schuppe, dem typischen Produkt einer pathologischen Keratinisierung, sind dementsprechend auch Veränderungen in der AS-Zusammensetzung dieser Proteine zu finden (168). Immunologisch sind sie allerdings nicht von normalen Skleroproteinen zu unterscheiden (8). ROTHBERG (163) konnte in der pH 5,5-Fraktion von psoriatischen Schuppen nach tryptischer Verdauung des Proteins ein charakteristisches Peptidspektrum feststellen, das durch zahlenmäßige Vermehrung kleinmolekularer Peptide, verglichen mit den Verhältnissen bei orthokeratotischen Schuppen, ausgezeichnet ist. Ähnlich wie im löslichen Fadenprotein von ROE (158) haben Disulfidbrücken auch in diesem Protein für die Stabilisierung nur eine geringe Bedeutung (163, 168). Die in Anlehnung an das Keratinmodell harter Keratine angenommene "Härterfunktion" der Disulfidbrücken scheint allgemein im epidermalen Keratin von untergeordneter Bedeutung zu sein. Das Fehlen eines Konzentrationsanstiegs der Disulfidbrücken im Stratum corneum (53, 121) unterstützt diese Vermutung. Allein bei den bereits erwähnten sehr festen Hornzellmembranen wird eine vermehrte Vernetzung der Proteinmoleküle durch Disulfidbrücken angenommen (132).

LISS (122) isolierte aus psoriatischen Schuppen ein kristallines Protein, das zu den Vorstufen des pathologischen Keratins gerechnet wird. Neuere Untersuchungen (13) zeigten jedoch, daß es sich um ein Gemisch aus mindestens zwölf verschiedenen Proteinen handelt, von denen einige auch Serumproteine sind.

III. 6. Die Fermente des Protein- und Aminosäurenstoffwechsels in der Epidermis

Die Epidermis stellt bei einer Regenerationszeit von 28 Tagen (181, 232) ein Organ mit hoher regenerativer Aktivität dar. Hinzu kommt die mit einer Vielzahl anaboler und kataboler Zelleistungen verbundene Differenzierung von der Basalzelle zur Hornzelle. Dies ist nur möglich, wenn alle für die Stoffwechselvorgänge wichtigen Fermente vorhanden sind. Im folgenden soll nur auf die Fermente eingegangen werden, die unmittelbar mit dem Protein- und Aminosäurenstoffwechsel in Zusammenhang stehen, also Proteasen, Peptidasen, Transaminasen und die Fermente des Aminosäurenendabbaus.

III. 6. 1 Die proteolytischen Fermente der Epidermis

Das Vorkommen proteolytischer Fermente in der Epidermis ist bekannt, seit SEXMITH und PETERSON (196) die Autolyse von Epidermis-extrakten beobachteten. Dieser Befund wurde von WOHLGEMUTH (136) bestätigt und dahingehend erweitert, daß es sich um ein Glycin-Tryptophan-Bindungen hydrolysierendes Ferment handeln muß. Eine genauere Charakterisierung der dermalen Proteasen gelang BELOFF und PETERS (9). Sie konnten das Ferment aufgrund des pH-Optimums, der Hemm- und Aktivierbarkeit, der Hitzeresistenz und der Substratspezifität eindeutig von Trypsin abgrenzen und nannten es Dermoprotease. Der Angabe von WELLS und BABCOCK (233), daß das Ferment rein epidermaler Herkunft sei, wurde von anderen Autoren (208, 242), die einen bis zu 50 % betragenden Teil im Corium fanden, widersprochen. Sie weisen außerdem darauf hin, daß KCl-Extraktion nur einen Teil des Ferments in Lösung bringt. Drei pH-abhängige Proteolysemaxima fanden KLASCHKA (111) und SCHWARTZE (178) in Extrakten normaler Epidermis, während STÜTTGEN und WÜRDEMAN (209, 210) im gleichen Substrat nur zwei feststellen konnten. Die letztgenannten Untersucher schrei-

ben die proteolytische Aktivität je einer sauren und einer alkalischen katheptischen Endopeptidase zu, wovon die saure bei rein entzündlichen Hautkrankheiten gehemmt, bei Psoriasis vulgaris und bei anderen akantotischen Prozessen dagegen aktiviert sein soll. In Schuppenextrakten und in Extrakten aus psoriatischer Gesamtepidermis konnten dementsprechend auch wesentlich höhere Aktivitäten als in normalem Stratum corneum oder gesunder Gesamtepidermis nachgewiesen werden (208, 210, 211, 229). Eine mäßige Steigerung hydrolytischer Proteinasen konnte histochemisch auch in nichtbefallener Psoriatikerepidermis nachgewiesen werden (237, 238).

Mit einer Silberproteinmethode, bei der eine Photoemulsion auf Hautschnitte aufgetragen, und das bei Proteolyse der Gelatineschicht freigesetzte Silber entwickelt und fixiert wird, konnten andere Autoren keine Aktivität im normalen und parakeratotischen Stratum corneum finden (240, 241). Dagegen war deutliche Aktivität in allen anderen Schichten der Epidermis, jeweils verstärkt bei psoriatischen Hautschnitten festzustellen. Da jedoch der proteolytische Vorgang, der schließlich zur Schwärzung der Photoemulsion führt, nicht bekannt ist, kann daraus auch kein Widerspruch zu den vorgenannten Ergebnissen hinsichtlich der proteolytischen Aktivität im parakeratotischen Stratum corneum abgeleitet werden. Die gleiche Unsicherheit der Interpretation gilt auch für die von STEIGLEDER (206) mit einer ähnlichen Methode erhaltenen Befunde, obwohl hier die Ergebnisse in Form einer erhöhten Proteolyse in psoriatischen Schuppen besser mit den quantitativ-chemischen Ergebnissen übereinstimmen.

Ein wichtiger Teilaspekt des Proteinstoffwechsels ist die Fibrinolyse. Entsprechende Untersuchungen in epidermalen Substraten sind aber selten (88), so daß lediglich über die Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität in Schuppenextrakten berichtet werden kann (89, 90, 149). Im Gegensatz dazu fehlt die Fibrinolysesteigerung in psoriatischen Gesamthautextrakten (89). Inwieweit hier ein Fibrinolyseinhibitor, wie er in nor-

malen Epidermis und in der psoriatischen Effloreszenz beschrieben wurde (91), wirksam ist, kann nicht entschieden werden. Durch Inkubation mit Hemmstoffen der Fibrinolyse konnte der spezifisch fibrinolytische Charakter des Fermentsystems gesichert werden. Der Versuch einer therapeutischen Beeinflussung der Psoriasis vulgaris durch Fibrinolysehemmung war jedoch nicht erfolgreich (90).

III. 6. 2 Peptide spaltende Fermente in der Epidermis

Neben den soeben besprochenen Fermenten, die als Substrat einen mehr oder weniger undefinierten Proteinkomplex (Kasein, denaturierte Erythrocyten, Fibrin, Hauthomogenate usw.) haben, wurden auch solche mit chemisch gut definiertem Substrat untersucht. FRUTON (69) fand in NaCl-Extrakten menschlicher Haut ein Leucyl-Glycin-spaltendes Ferment, das er Dermopeptidase nannte. Im gleichen Extrakt ließen sich auch eine manganaktivierbare Leucinaminopeptidase und eine Proli-dase nachweisen. PASCHOUD und KELLER (143, 144) untersuchten mehrere Di- und Tripeptidasen in Flachschnitten normaler und psoriatischer Haut und fanden alle Aktivitäten bei Psoriasis vulgaris vermindert. Die Aktivitätsverminderung soll jedoch nicht auf Fermentmangel beruhen sondern ihre Ursache in einem epidermalen Hemmfaktor haben (144). Teilweise werden diese Befunde bestätigt (78), teilweise abgelehnt (15, 178). Eine Tripeptidase, die von Alanyl-Glycyl-Glycin das Alanin abspaltet und somit eine Amino-peptidase ist, kommt in der psoriatischen Schuppe erheblich vermehrt vor (15, 17, 78). Allgemein scheint die Konzentration von Tripeptidasen höher zu sein als die von Dipeptidasen (78, 178).

Auf das Problem der Reinheit epidermaler Substrate hat HASEGAWA (86) hingewiesen und den "Chalkley-Count" als brauchbare Methode zur Eliminierung systematischer Fehler eingeführt. Die Methode erlaubt z. B. durch Variation der Anteile an Epidermis, Anhangsgebilden, colla-

gener Grundsubstanz, Zellinfiltrat usw. bei jeweiliger Messung der Gesamtaktivität des Schnittes, Gewichtsfaktoren für die einzelnen Gewebsbestandteile zu berechnen. So wurde hinsichtlich ihrer Exopeptidaseaktivität für Epidermiszellen der Faktor Eins, für Infiltratzellen der Faktor Zwei und für Collagen der Faktor Null errechnet. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren hebt sich der Unterschied zwischen normaler und psoriatischer Epidermis nahezu auf, so daß die aktuell gemessene Fermentsteigerung dem entzündlichen Infiltrat zuzuschreiben ist.

Die histochemische Fermentdarstellung kennt diese Probleme nicht, muß aber der Diffusion von Reaktionsprodukten, dem gleichzeitigen Reagieren verschiedener Enzyme und Isoenzyme, dem Vorkommen löslicher und unlöslicher, aktiver und inaktiver Enzymformen Rechnung tragen, was den Vergleich quantitativ-biochemischer und histochemischer Ergebnisse erschwert bzw. nach DE BERSAQUES (15) gänzlich unmöglich macht. Diese Argumente müssen berücksichtigt werden, wenn man geneigt ist, in den histochemischen Befunden von BRAUN-FALCO (20) eine Bestätigung der biochemischen Ergebnisse von PASCHOUD et al. (144) und GRÜNEBERG et al. (78) zu sehen. Mit der Postinkubations-Kupplungsmethode fand dieser Untersucher eine verminderte Amino-peptidasedarstellung in psoriatischen Hautschnitten, bei einem mit normalen Hautschnitten vergleichbaren Verteilungsmuster über die einzelnen Epidermisschichten. Die am häufigsten untersuchte Amino-peptidase ist die Leucinamino-peptidase (LAP), wobei L-Leucyl- β -Naphthylamid als Substrat dient. Histochemisch wurde das Ferment mehrfach im Stratum basale, im Stratum granulosum, im Papillarkörper, in den sekretorischen Anteilen der ekkrinen Schweißdrüsen, in den Kapillarwänden und im parakeratotischen Stratum corneum bei Psoriasis vulgaris, nicht aber im normalen Stratum corneum nachgewiesen (1, 2, 20, 91, 202, 203, 204). HERRMANN (91) konnte in den Höfen psoriatischer Papeln, DE BERSAQUES (16) in der gesamten psoriatischen Epidermis eine gesteigerte LAP-Aktivität finden. Andere Untersucher (20, 21, 42, 177, 178) haben das Ferment quantitativ-chemisch im Hautblasenserum ver-

schiedener Genese und in Epidermisextrakten nachgewiesen. Sie verwendeten allerdings das spezifischere L-Leucinamid als Substrat. Wichtigstes Ergebnis der Arbeiten ist eine Erhöhung der LAP-Aktivität in psoriatischen Extrakten um den Faktor 2-3, wenn man auf die Menge des Ausgangssubstrats bezieht. Bei Bezug auf den jeweils mitbestimmten Protein-N des Extraktes, der bei dem psoriatischen Substrat höher liegt, hebt sich der Unterschied auf. Da immer mit Substratüberschuß gearbeitet wurde, bedeutet dies tatsächlich eine Enzymvermehrung in psoriatischer Epidermis. Eine gleichzeitige LAP-Erhöhung im Psoriatiker Serum wurde nicht festgestellt (22). Ebenso wenig konnte der von PASCHOUD et al. (144) für einige Dipeptidasen geforderte epidermale Hemmfaktor gefunden werden, denn die Mischung normaler und psoriatischer Extrakte lieferte immer die einfache Summe der Einzelaktivitäten. Interessant hinsichtlich des therapeutischen Wirkungsprinzips des Antipsoriatikums Cignolin ist der Befund, daß dieses Zytostatikum in den Ansätzen eine 70 %ige Hemmung der LAP-Aktivität bewirkte (178). Der Befund läßt sich allerdings schlecht damit vereinbaren, daß die Proteolyse in cignolinbehandelter Haut gesteigert werden soll (210).

Der in vivo-Nachweis der LAP (205) durch Bestreichen der psoriatischen Hautstellen mit einem Gemisch aus Substrat und Farbrea-genz ergab deutliche Reaktion in der psoriatischen Papel. Selbst makroskopisch nicht sichtbare Effloreszenzen konnten so sichtbar gemacht werden. Klinisch gesunde Psoriatikerhaut war auffallend wenig LAP-aktiv.

III. 6. 3 Einige Fermente des Aminosäurenstoffwechsels in der Epidermis

Die den Endabbau der AS steuernden Fermente sind für epidermale Substrate nur lückenhaft untersucht. Der Ablauf eines Harnstoffcyclus kann aus der hohen Arginase-Aktivität in der Epidermis vermutet werden (162, 192). Die Tatsache, daß 80 % der Aktivität in den Zellkernen loka-

liert sind (162), kann die 2-4-fach gesteigerte Aktivität in psoriatischer Epidermis, in der ja Zellkerne bis ins Stratum corneum persistieren, erklären. Außerdem soll ein in normaler Epidermis vorhandener Hemmfaktor bei Psoriasis vulgaris fehlen (162). Durch Zugabe normaler Epidermis kann die Steigerung der Fermentaktivität allerdings nicht aufgehoben werden. Die Aktivität der Glutamat-Oxalessigsäure-transaminase (GOT) wurde von mehreren Untersuchern in psoriatischen Schuppenextrakten im Vergleich zu Callus oder gesunder Gesamtepidermis mäßig bis stark erhöht gefunden (76, 151, 227, 228, 231). Dabei konnte eine Abhängigkeit von der Akuität des psoriatischen Prozesses festgestellt werden. Die Glutamat-Pyruvattransaminase (GPT) war dagegen in ihrer Aktivität kaum verändert.

IV. Autoradiographische Befunde zur epidermalen Proteinsynthese

IV.1. Die Orte der Proteinsynthese in der Epidermis

Fermentchemische und immunoelektrophoretische Untersuchungen hatten Hinweise auf das Vorliegen einer Proteinsynthese in den meisten epidermalen Schichten geliefert. Mit Hilfe der Autoradiographie konnten die Zellschichten, in denen eine Proteinsynthese abläuft, genau lokalisiert werden. Durch die Kenntnis der beim Versuch verwendeten AS konnte gleichzeitig auf die Art des synthetisierten Proteins geschlossen werden.

Die anfängliche Annahme, aus Inkorporationsversuchen mit einer einzigen AS auf die Synthese aller epidermalen Proteine schließen zu können, hat sich als falsch erwiesen. Wurde unter Verwendung von ^{14}C -markiertem Glycin (164, 180) nur ein schmales Band proteinsynthetisierender Zellen in der Basalzellschicht nachgewiesen, so konnte bald mit anderen

AS als Tracersubstanzen in allen Schichten der Epidermis, mit Ausnahme des normalen Stratum corneum, eine Proteinsynthese gefunden werden (70, 73). Dabei zeigte sich eine besondere Affinität einiger AS zu bestimmten Zellschichten und Zellstrukturen. Während Tyr und Pro in allen Schichten gleich stark inkorporiert wurden, reicherten sich Leu, Lys, Meth, Phe und Val im Stratum basale und im Stratum spinosum, His, Arg und Ser an den Keratohyalingranula des Stratum granulosum und Cys an den Zellmembranen des Stratum corneum an (10, 36, 44, 45, 46, 47, 70, 72, 153). Die ultramikroskopische Auswertung der Präparate ergab eine etwa sechs Stunden dauernde Wanderung des markierten Histidin vom strukturlosen Plasma in die Keratohyalingranula mit besonderer Anreicherung an den Haftstellen der Tonofibrillen (5, 71). Dem unter bevorzugter Verwendung von Histidin an den Keratohyalingranula gebildeten Protein wird eine Rolle im Keratinisierungsprozeß zugeschrieben. Welchem Teil des Keratins, dem Matrix- oder dem Fadenprotein, es zuzuordnen ist, kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden (171).

Bei psoriatischer Epidermis konnte in keiner Zellschicht ein Einbauparallelismus für Histidin gefunden werden (45, 46, 47, 153). Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit dem Fehlen von HRP in Extrakten psoriatischer Epidermis (219). COX et al. (38) sehen aufgrund ihrer autoradiographisch-ultrastrukturellen Befunde im HRP kein Strukturelement, sondern nur ein Funktionselement der Keratohyalingranula, z. B. als Bestandteil einer an diesen synthetisierten Matrixsubstanz der epidermalen Keratine. Die verminderte Histidinutilisation psoriatischer Epidermis ist dann nicht Ursache sondern Folge der fehlenden Keratohyalinstruktur und kann nicht ursächlich für den Verhornungsdefekt angeschuldigt werden.

Die anderen, vornehmlich im Stratum basale und im Stratum spinosum inkorporierten AS erfahren in psoriatischer Epidermis einen beschleunigten Umsatz (21, 46, 48), insbesondere auch Meth (120, 150).

V. Zusammenfassende Darstellung der Untersuchungsbefunde

Umfangreiche Untersuchungen auf dem Gebiet der Psoriasis vulgaris haben zum Ziel, den morphologischen Kriterien der Erkrankung biochemische Parameter an die Seite zu stellen, um so ihre Ätiologie und Pathogenese zu erhellen. Der Erforschung des epidermalen Protein- und Aminosäurenstoffwechsels kommt dabei große Bedeutung zu, denn, wo auch immer die Ursache der Erkrankung liegt, die pathogenetische Kette endet bei einer fehdifferenzierten Hornzelle, deren wesentliche Bestandteile Skleroproteine sind. Mit den Veränderungen an diesen Skleroproteinen, ihren Bausteinen, Neben- und Abbauprodukten, sowie mit den Fermenten des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels befassen sich die hier referierten Arbeiten.

Die Synthese der Proteine geschieht aus einem intrazellulären "pool" von Aminosäuren. Die Menge dieser Aminosäuren, wie überhaupt die Gesamtheit aller wasserlöslichen Substanzen, ist in psoriatischen Schuppen stark vermindert. Dies ist jedoch kein psoriasispezifischer Befund sondern kann auch, wie das Beispiel der Meerschweinchenepidermis zeigt, bei experimentell erzeugter Hyperkeratose beobachtet werden. Die Abnahme wasserlöslicher Substanzen führt zur verminderten Wasserbindungsfähigkeit der psoriatischen Schuppen.

Betrachtet man das Spektrum der Aminosäuren, so fällt eine überdurchschnittliche Verminderung von Ser, Gly und Cit auf, während Meth und Pro vermehrt vorkommen. Cys ist weder in normalen, noch in psoriatischen Substraten unter den freien Aminosäuren vertreten.

Eine besondere Rolle unter den Stoffwechselprodukten der Aminosäuren spielt die Urocaninsäure. Diese, durch Desaminierung aus Histidin hervorgehende Säure, fehlt in psoriatischen Schuppen vollkommen und ist in nichtbefallener Psoriatikerhaut stark reduziert. Die naheliegende

Vermutung, daß ein Mangel an Muttersubstanz His oder an abbauendem Ferment Histidase vorliegt, konnte experimentell nicht bestätigt werden. Vielmehr ist Histidase sogar vermehrt nachweisbar.

Ähnlich wie die UCS fehlt auch ein aus intakter Granularzellschicht extrahierbares, histidinreiches Protein (HRP) in psoriatischer Epidermis. Es wird vermutet, daß UCS für die Bindung des HRP an ein Großmolekül verantwortlich ist, und zwar über ihre freie Carboxylgruppe. Diese Annahme wird durch den Nachweis proteingebundener UCS unterstützt. Das Fehlen des HRP ist jedoch ebenfalls kein psoriasisspezifischer Befund, sondern kann immer dann beobachtet werden, wenn das Stratum granulosum fehlt oder geschädigt ist.

Den freien, wasserlöslichen Aminosäuren stehen die proteingebundenen gegenüber. Sie können durch Säurehydrolyse oder durch fermentative Verdauung freigesetzt werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die pauschale Analyse von Gesamtepidermis, Schuppen, Callus usw. wenig Aussagekraft besitzt, da diese Substrate immer mehrere Einzelproteinen enthalten, deren Veränderungen sich im Aminosäurenspektrum aufheben können. Lediglich bei der Bestimmung der Art und der Gesamtzahl endständiger Aminosäuren fanden sich in Psoriasisschuppen im Vergleich zu Callus deutliche Unterschiede. Alanin ist etwa viermal häufiger endständig, die Gesamtzahl endständiger Aminosäuren ist bei gleicher Ausgangssubstratmenge um eine Zehnerpotenz höher. Dies zeigt, daß die psoriatischen Skleroproteine ein geringeres Molekulargewicht haben und somit kürzere Ketten bilden.

Die schwefelhaltige Aminosäure Cys ist in den epidermalen Substraten, verglichen mit ihrer Konzentration in Haaren und Nägeln, nur wenig vertreten. Lediglich bei der isolierten Hydrolyse von Hornzellmembranen konnte diese Aminosäure zusammen mit Pro vermehrt nachgewiesen werden. Leider fehlen vergleichende Untersuchungen von normalen und psoriatischen Zellmembranen.

Schlüssige Aussagen über das Aminosäurespektrum der Proteine psoriatischer Epidermis sind nur möglich, wenn diese aufgetrennt und einzeln analysiert werden. Oft zeigte sich jedoch, daß die Trennungsvorgänge unzureichend sind, das isolierte Protein also nicht einheitlich ist, oder daß die ursprünglichen Proteine bei der Trennung stark verändert wurden.

Für mehrere, den Skleroproteinen zuzurechnende, NaOH-lösliche und bei verschiedenen pH-Werten wieder fällbare Fadenproteine ist diese experimentelle Schwierigkeit überwunden. Ein solches, aus psoriatischen Schuppen extrahierbares Protein, hat neben anderen Abweichungen im Aminosäurespektrum eine signifikant höhere Prolinkonzentration als normales Schuppenprotein. Die Veränderungen im Aminosäurespektrum spiegeln sich auch im unterschiedlichen Verhalten gegenüber tryptischer Verdauung wider, die bei den psoriatischen Proteinen wesentlich kleinere Bruchstücke liefert. Immunologisch sind die Proteine allerdings bisher noch nicht unterscheidbar. Als Aufgabe zukünftiger Untersuchungen steht die Klärung der Primärstruktur sowie der Strukturen höherer Ordnung noch aus. Mit der Strukturanalyse könnten dann die verschiedenen Verhornungsstörungen chemisch charakterisiert werden, wie dies für die Erythrodermia congenitalis ichthyosiformis teilweise möglich ist. Bei dieser mit Hyperkeratose einhergehenden Erkrankung konnte eine Veränderung in der Struktur des Keratins im Sinne einer Peptidrostbildung mit Faltblattstruktur (β -Keratin) festgestellt werden.

Als geeignet für solche Strukturuntersuchungen schien zunächst ein aus psoriatischen Schuppen extrahierbares, einheitlich-kristallin imponierendes Protein. Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, daß es sich um ein Gemisch von mindestens 12 verschiedenen Proteinen handelt, von denen einige auch als Serumproteine identifiziert wurden.

Im Gegensatz zur Verminderung freier Aminosäuren im wasserlöslichen Anteil psoriatischer Schuppen steht die Vermehrung löslicher Proteine.

Teilweise rührt die Vermehrung von einer stärkeren Serumdurchdringung der entzündlich veränderten Epidermis her, teilweise ist sie aber auch durch eine mangelnde Ausreifung löslicher Keratinvorstufen zu erklären. Daneben konnten vermehrt Glyco- und Nucleoproteine nachgewiesen werden, wovon letztere bis zu 25 % der gesamten löslichen Proteine ausmachen können. Die Verwendung hochauflösender Trennverfahren liefert bei Psoriasis vulgaris immer eine zahlenmäßige Vermehrung der Proteinbanden, teilweise mit psoriasistypischen Spektren. Eine krankheitstypische Antigenität konnte bei insgesamt sehr uneinheitlichen Ergebnissen immunologischer Untersuchungen für psoriatische Proteine nicht gefunden werden. Dagegen konnte mit einiger Sicherheit zwischen Serum- und autochthonen Epidermisproteinen unterschieden werden, von denen immer beide in psoriatischen Schuppen zu finden waren.

Über den Ort der epidermalen Proteinsynthese geben autoradiographische Untersuchungen Auskunft. Normale Epidermis hat in allen Schichten mit Ausnahme des Stratum corneum die Fähigkeit, Proteine zu synthetisieren. Deutliche Maxima finden sich jedoch im Stratum basale sowie, unter bevorzugtem Einbau von Histidin, im Stratum granulosum. Hier dient der Histidineinbau offenbar der Synthese des bereits erwähnten histidinreichen Proteins. In psoriatischer Epidermis fehlt ein Einbaumaximum für Histidin, was in guter Übereinstimmung mit dem Fehlen von HRP, UCS und einer intakten Granularzellschicht steht. Dagegen weist der beschleunigte Umsatz vornehmlich im Stratum basale inkorporierter Aminosäuren auf eine gesteigerte Synthese anderer Epidermisproteine hin.

Die epidermale Zelldifferenzierung mit Neusynthese und fortwährendem Umbau von Proteinen bedarf einer fermentativen Steuerung. Der Nachweis epidermisspezifischer, proteinabbauender Fermente ist daher nicht verwunderlich. Eine saure Endoproteinase konnte in psoriatischer Gesamtepidermis und in Psoriasissschuppen vermehrt nachgewiesen werden. Histochemisch fand sich auch in nicht befallener Psoriatikerepidermis

eine vermehrte Aktivität von Proteinasen. Die Fibrinolyse, wichtiger Teilaspekt des Proteinstoffwechsels, ist in Extrakten psoriatischer Schuppen ebenfalls gesteigert, kann aber durch Zugabe von Extrakten aus psoriatischer Gesamtepidermis wieder normalisiert werden. Dies könnte die Folge der Wirkung eines Inhibitors der Fibrinolyse sein, der in normaler und psoriatischer Epidermis gefunden wurde.

Wenig einheitlich sind die Ergebnisse über Peptidasen. Immerhin weisen neuere, insbesondere mit histochemischen Methoden durchgeführte Untersuchungen auf eine gesteigerte LAP-Aktivität in psoriatischer Epidermis hin. Auch eine Tripeptidase, die von Alanin-Glycyl-Glycin das Alanin abspaltet, wird vermehrt nachgewiesen. Dies ist interessant im Zusammenhang mit der vermehrten Endständigkeit von Alanin in psoriatischen Schuppenproteinen und könnte Ausdruck einer Enzyminduktion sein.

Von den Fermenten, die den Endabbau der Aminosäuren steuern, sind nur wenige in epidermalen Substraten untersucht. GOT, Histidase und Arginase zeigten in psoriatischen Schuppen vermehrte Aktivität, wobei für GOT eine Abhängigkeit von der Akuität des psoriatischen Prozesses beobachtet wurde.

C SCHLUSS

I. Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit in eine zusammenfassende Übersicht gebrachten Befunde über den Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel der psoriatischen Epidermis bedürfen einer abschließenden Wertung hinsichtlich ihrer Bedeutung als ätiopathogenetische Faktoren dieser Erkrankung.

Allen Einzelbefunden übergeordnet kann eine insgesamt gesteigerte Proteinsynthese in psoriatischer Epidermis beobachtet werden. Direkte "in vitro"-Messungen der Syntheserate (218), quantitative Bestimmung des Proteingehaltes psoriatischer Epidermissubstrate (116, 125, 126, 170, 234) sowie die Messung des Umsatzes markierter Aminosäuren (21, 46, 48) liefern hierfür die experimentellen Beweise. Diese Synthesesteigerung, die teilweise zu unvollkommenen Differenzierungsprodukten führt, geht mit einer Proliferationssteigerung der Basalschichtzellen einher und kann als Kompensationsmechanismus für den aus der Mitosesteigerung resultierenden, 7-fach beschleunigten "Zell-durchsatz" (85) durch die einzelnen Epidermisschichten gewertet werden. Letzteres erfordert eine zeitliche Raffung der Differenzierungsvorgänge und damit eine pro Zeiteinheit gesteigerte Synthese spezifischer Differenzierungsprodukte. Das pathogenetische Prinzip kann somit auf eine Steigerung der Mitoserate in der Basalzellschicht zurückgeführt werden, als deren Ursache eine Reihe von Mechanismen diskutiert werden.

HOLZMANN et al. (43, 95, 96, 97) konnten bei Psoriatikern sowohl im Serum als auch in Hauteluaten eine Verminderung der Konzentration des Nebennierenrinden-Steroids DHEA feststellen. Von diesem Steroid wurde in Lymphozytenkulturen ein stark mitosehemmender Effekt im Sinne einer Mitoseverzögerung oder eines Mitosestopps nachgewiesen (101). Ursache hierfür ist die durch Hemmung der G-6-PDH-Aktivität bewirkte "Zügelung" des Pentosephosphatzyklus (127), was wiederum

über die verminderte Bereitstellung von Pentosen und Tetrahydrofolsäure zur Einschränkung der DNS- und RNS-Synthese führt. Der DHEA-Mangel kommt jedoch nicht durch eine verminderte Sekretionsleistung der Nebennierenrinde zustande, sondern ist Folge der beschleunigten Reduktion zu Androstendiol und Androstandiol unter der katalytischen Wirkung der 17- β -Hydroxysteroiddehydrogenase. Intrazellulär wird der Mangel zusätzlich durch eine verminderte Penetrationsrate des DHEA durch die Zellmembran gefördert (93).

Dabei bleibt offen, ob der wahrscheinlich erblich fixierte Membrandefekt auf einer Strukturänderung oder auf einer verminderten Bereitstellung eines "Carriers" beruht. Durch den Nachweis zahlreicher extracutaner Organmanifestationen mit teilweise deutlichen morphologischen und biochemischen Zeichen vermehrter Stoffwechsel- und Mitoseaktivität (94, 98, 99) gewinnt der DHEA-Mangel als humorales Prinzip der Mitoseregulierung überragende Bedeutung in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris.

Diesem humoralen Prinzip der Mitoseregulierung steht in der Epidermis ein organspezifisches gegenüber, das erstmals von BULLOUGH und LAURENCE (28) beschrieben wurde. Diese Untersucher konnten epidermale Glycoproteine (Chalone) isolieren, die unter gleichzeitiger Einwirkung von Adrenalin eine mitosehemmende Wirkung entfalten. Aufgrund neuerer Untersuchungen kommt die mitosehemmende Wirkung der "Chalone" durch Stimulierung einer Enzymkaskade zustande, in der die Cyclisierung von Adenosinmonophosphat (220, 221, 222) durch die Adenylcyclase eine entscheidende Rolle spielt. Die Adenylcyclase ist ein membranständiges Ferment, das mit mehr oder weniger organspezifischen Rezeptor-Proteinen der Zelloberfläche gekoppelt ist (68). Bei der Reaktion der Rezeptoren mit bestimmten Hormonen (Proteohormone, Catecholamine) wird an der Innenseite der Zellmembran das katalytische Zentrum der Adenylcyclase aktiviert und die o. g. c-AMP-abhängige Enzymkaskade in Gang gesetzt. Möglicherweise sind "Chalone" die Re-

zeptorproteine der Zelloberfläche oder kleinere, zur Membranpermeation befähigte Untereinheiten von ihnen, die noch die Fähigkeit zur Aktivierung der Adenylcyclase haben. Die Organspezifität macht es trotz der Catecholaminabhängigkeit des Systems unwahrscheinlich, daß "Chalone" die klassischen β -Rezeptoren für Adrenalin und dessen Verwandte sind.

Die mitosehemmende Wirkung des c-AMP ist von einem differenzierungsfördernden Effekt auf die Basalzellen begleitet (103, 104, 106, 148, 197). Der biochemische Vorgang wird hierbei in der Aktivierung von Proteinkinasen gesehen, die im Zytoplasma durch Phosphorylierung von Schlüsselenzymen bestimmte Stoffwechselvorgänge fördern (176).

Der Nachweis eines signifikant erniedrigten c-AMP-Spiegels in der Epidermis psoriatischer Papeln (223) liefert somit eine gute Erklärung für die beiden Grundphänomene der Erkrankung: Proliferationssteigerung und mangelnde Zelldifferenzierung, die sich biochemisch unter anderem im Auftreten "unreifer" Skleroproteine äußert.

Diese "unreifen" Skleroproteine zeigen in ihrem Aminosäurenspektrum deutliche Abweichungen von den "normalen" Kontrollsubstraten (40, 168). Bei der genetischen Determinierung der Aminosäuresequenz der Proteine erlauben die Abweichungen folgende Deutungen:

1. Bei Psoriasis vulgaris liegt hinsichtlich der Synthesematrix für die Skleroproteine eine andere Genstruktur vor.
2. Änderungen im "Milieu" der Zellen führen zu Syntheserittümern durch Deblockierung zwar vorhandener, aber normalerweise dauernd blockierter Genbezirke mit dem Code für das "falsche" Protein.

Bedeutende experimentelle Stütze erfährt die zweite Möglichkeit durch die Untersuchungen von REIS et al. (154). Diese Untersucher fanden, daß eine exzessive Fütterung von cysteinhaltigen Nahrungsmitteln bei Schafen eine Erhöhung des Cysteingehalts der Wolle, genauer gesagt,

der Wollproteine, zur Folge hat. Hier muß den Keratinozyten ein Kontrollsystem vom Jakob-Monod-Typ (s.S. 15) zugesprochen werden, das ein Element enthält, welches auf den Cysteingehalt des Zellmilieus anspricht. Genauer ausgeführt bedeutet dies, daß im Genom eine Reihe von Proteinen mit steigendem Cysteingehalt codiert sind, von denen jedes unter der Kontrolle eines Regulator-Operator-Systems steht. Werden nun die Regulatormoleküle durch Kombination mit Cystein inaktiviert, und ist die Affinität zu Cystein von Regulatormolekül zu Regulatormolekül verschieden, so kommt es in Abhängigkeit von der Cystein-konzentration zu einer stufenweisen Deblockierung der Genome mit den Codes für Proteine steigenden Cysteingehalts. Die Folge ist, daß bei niedriger Cysteinkonzentration im Zellmilieu Proteine mit niedrigem Cysteingehalt, bei hoher Konzentration solche hohen Cysteingehalts synthetisiert werden. Es ist anzunehmen, daß nicht alle Aminosäuren ihren eigenen Einbau in eine Polypeptidkette steuern, sondern daß einige Aminosäuren Schlüsselfunktionen für die Synthese bestimmter Proteine einnehmen, wie z.B. Cystein für das Wollkeratin.

Für die Epidermis ist eine solche Schlüsselfunktion von Cystein kaum anzunehmen, denn seine Konzentration ist im Zellmilieu praktisch Null, und im Keratinanteil nur gering. Eine andere, die mechanischen Eigenschaften fibrillärer Strukturen stark beeinflussende Aminosäure, ist Prolin, das sowohl im Zellmilieu als auch im epidermalen Keratin in mittlerer Konzentration vertreten ist. Sein Einbau in eine Polypeptidkette bewirkt eine Störung der regelmäßigen α -Helix, mit Richtungsänderung der Kettenachse. Dadurch kommt es zu einer weiteren Steigerung des im Normalfalle schon 50 % betragenden (7) nicht-helicalen Anteils in den epidermalen Fadenproteinen. Dies kann die geordnete Aneinanderlagerung einzelner Filamente so stören, daß ein ungeordnetes Keratinmuster mit geringer Vernetzungstendenz entsteht. Ein solches Bild ist aber in elektronenoptischen Aufnahmen psoriatischer Epidermis häufig zu sehen (24, 25).

Von der allgemeinen Steigerung der Proteinsynthese bei der Psoriasis vulgaris ist ein aus den Zellen des normalen Stratum granulosum extrahierbares, histidinreiches Protein (HRP) ausgenommen. Dieses Protein ist deshalb besonders interessant, weil es in den Keratohyalin-granula ein morphologisches Korrelat besitzt. Fehlt bei lichtoptischer Betrachtung diese intrazelluläre Struktur, dann kann chemisch auch kein HRP nachgewiesen werden. Die Tatsache, daß elektronenoptisch auch bei fehlendem Keratohyalin eine Intermediärzone zwischen Stratum malpighii und Stratum corneum abgrenzbar ist (26), zeigt, daß nicht eine ganze Differenzierungsstufe übersprungen wird, sondern daß diese Zellschicht nur eine Teilfunktion verloren hat.

Offensichtlich liegt ein diskreter Synthesedefekt der Zellen der Intermediärzone vor, der in erster Linie das HRP betrifft. Dieses Protein wird normalerweise bereits teilweise im oberen Stratum malpighii synthetisiert, wo kleine, von RNS-Partikeln umgebene Keratohyalingranula sichtbar werden. Diese umgebenden RNS-Partikel sind die eigentlichen Orte der HRP-Synthese (112, 213). Mit der Isolierung von HRP und der Feststellung, daß dieses Protein in psoriatischer Epidermis fehlt, erhebt sich die Frage nach der Ursache für den Synthesedefekt.

Ein kompletter Gendefekt, d.h. das Fehlen der Information zur HRP-Synthese kann weitgehend ausgeschlossen werden, denn dann dürften bei ein und demselben Individuum nicht Epidermisbezirke mit und ohne HRP abwechseln. Eine Störung in der Bereitstellung energiereicher Substrate ist ebenfalls unwahrscheinlich. In diesem Fall müßte die Synthese von Proteinen allgemein eingeschränkt sein und nicht, wie gezeigt wurde, sogar gesteigert. Außerdem ist für psoriatische Epidermis eine vermehrte Energiegewinnung durch gesteigerte Glykolyse nachgewiesen (84, 152).

Vielmehr muß eine Unterbrechung im Informationsfluß für die HRP-Synthese von der DNS-Matrix des Zellkerns zum proteinsynthetisieren-

den Ribosom vorliegen. Eine genaue Lokalisation der "Unterbrechung" kann anhand der bisher vorliegenden experimentellen Befunde nicht getroffen werden, doch liefert die Wirkung fluorierter Cortisone bei der Psoriasis vulgaris einige Hinweise. Bei lokaler Applikation auf psoriatische Epidermis bewirken diese Hormone eine Regeneration des Stratum granulosum mit Neusynthese von HRP (67, 107, 108, 109). Die Regeneration des Stratum granulosum erfolgt innerhalb weniger Stunden, so daß als alleinige Ursache hierfür eine mitosehemmende Wirkung auf die Zellen des Stratum basale ausgeschlossen werden kann. Vielmehr scheint eine direkte Beeinflussung der HRP-Synthese auf der Stufe der Transkription in den Zellen der Intermediärzone vorzuliegen. Die Steroidhormone vermögen aufgrund ihrer Lipoidlöslichkeit im Gegensatz zu den Proteohormonen und Catecholaminen die Zellmembran leicht zu durchdringen. Im Cytoplasma reagieren sie mit bestimmten Rezeptorproteinen und gelangen derart gebunden in den Zellkern, wo sie durch spezifische Reaktionen die Transskriptionsaktivität bestimmter Bezirke der Matrizen-DNS stimulieren (68, 176). Eine dieser spezifischen Reaktionen besteht in der Aktivierung von sauren Kernproteinen durch Phosphorylierung, wobei Proteinkinasen ähnlich wie bei der Wirkung von c-AMP katalytische Funktionen haben (68). Den sauren Kernproteinen wird aber aufgrund ihrer chemischen Heterogenität Erkennungsfunktion für die Aktivierung der DNS-Operatoren zugeschrieben, so daß für die bei Psoriasis vulgaris fehlende und durch Steroidhormone aktivierbare HRP-Synthese folgende Hypothese aufgestellt werden kann: Das Gleichgewicht der Reaktion cytoplasmatischer Rezeptorproteine mit dem Steroidhormon ist bei der Psoriasis vulgaris durch fehlerhafte Rezeptorstruktur zugunsten der Dissoziation verschoben. Erst durch unphysiologisch hohe Konzentrationen des Steroidhormons, wie sie bei lokaler Anwendung auf die Epidermis erzeugt werden, können ausreichende Mengen von Hormon-Rezeptor-Komplexen gebildet werden, um nach Permeation in den Zellkern die Transskription der m-RNS für das HRP zu stimulieren.

Die Überlegung, daß in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris neben der Steigerung der Mitoserate ein die postmitotischen, in der Differenzierung begriffenen Zellen beeinflussender Faktor eine wichtige Rolle spielt, wird auch durch folgende Beobachtung unterstützt: Durch "Tesa-stripping" zur Proliferation angeregte Epidermis, in der ähnlich hohe Mitoseraten der Basalzellen beobachtet werden wie bei Psoriasis vulgaris, reagiert zunächst nur mit einer Epidermisverdickung. Erst die vollkommene Entfernung des Stratum corneum führt schnell zur Parakeratose und damit zum Sistieren der HRP-Synthese (35). Offenbar kommt es durch das "Eröffnen" der Epidermis bis zum Stratum granulosum zu einem unphysiologischen, sprunghaft ansteigenden Verlust an Stimulatorenmolekülen für die Transskription der HRP-spezifischen m-RNS. Chemisches Substrat dieser Stimulatoren der HRP-spezifischen m-RNS könnten die o. g. Hormon-Rezeptor-Komplexe sein. Ein unphysiologisch hoher Verlust solcher Hormon-Rezeptor-Komplexe ist auch für die psoriatische Epidermis denkbar, wo ein zwar verdicktes, aber vermehrt schuppendes und mit "unreifen" Skleroproteinen ausgestattetes Stratum corneum unzureichenden Schutz für die darunterliegenden Schichten bietet.

Abschließend sei noch auf einen Aspekt der Proteinsynthese hingewiesen, der eng mit deren Regulierung zusammenhängt. Der "Anstoß" zur Synthese eines Polypeptidstranges erfolgt immer durch eine bestimmte t-RNS. In epithelialen Strukturen hat t-RNS-gebundenes Methionin diese Aufgabe (65), wobei im Gegensatz zur Synthese bakterieller Proteine das Methionin nicht formyliert wird. Da die m-RNS von Säugern eine lange Halbwertszeit besitzt, können an einem Strang nacheinander eine Reihe gleichartiger Proteinmoleküle synthetisiert werden, ehe die m-RNS durch RNase abgebaut wird. Da jedoch die Bildung jedes neuen Polypeptidstranges nur unter der "Starthilfe" von t-RNS-Methionin erfolgen kann, liegt hier, neben der Beeinflussung durch das Regulatogen, eine weitere Regulationsmöglichkeit der Proteinsynthese vor. Wahrschein-

lich wird vom Regulatorgen eine grobe Vorregelung vermittelt, der eine Feinregulierung durch das Startersystem nachgeschaltet ist.

Interessanterweise ist der relative Anteil von Methionin am wasserlöslichen Anteil psoriatischer Schuppen deutlich erhöht. Außerdem ist eine vermehrte Anreicherung von radioaktiv markiertem Methionin in psoriatischen Effloreszenzen nach oraler und intradermaler Verabreichung dieser Aminosäure zu beobachten (120, 150). Auch dieser Befund paßt gut in das Gesamtbild einer gesteigerten und überstürzten Proteinsynthese bei Psoriasis vulgaris.

II. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit bringt nach einer einleitenden allgemeinen Charakterisierung der Psoriasis vulgaris und nach einer kurzen Darstellung der Chemie der Aminosäuren und Proteine eine Zusammenstellung der Untersuchungsbefunde über den Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel in psoriatischer Epidermis.

Die Konzentration der freien Aminosäuren weist in der psoriatischen Schuppe deutlich unter der Norm liegende Werte auf, ohne daß dies ein krankheitsspezifischer Befund wäre, wie das gleiche Ergebnis in experimentell erzeugter Hyperkeratose zeigt. Vielmehr muß es als Folge einer gesteigerten Proteinsynthese gewertet werden, die sich bei der psoriatischen Schuppe in einer Vermehrung löslicher Keratinvorstufen äußert. Die Analyse des Spektrums der Aminosäuren zeigt, daß Ser, Gly und Cit besonders stark von der Konzentrationsminderung betroffen sind, während andere AS, insbesondere Meth und Pro relativ vermehrt vorkommen. Die Cit-Verminderung wird mit einer Störung des Harnstoffcyclus in Zusammenhang gebracht.

Besondere Beachtung findet die UCS. Dieser Histidinmetabolit fehlt in psoriatischen Schuppen vollkommen und ist in nichtbefallener Psoriaticerepidermis stark verringert. Der gleiche Befund gilt für ein histidinreiches Protein (HRP), das durch UCS an ein Großmolekül in den Keratohyalingranula gebunden werden soll. Der Mangel an UCS geht nicht mit einem Mangel der Muttersubstanz Histidin oder des abbauenden Ferments Histidase einher, vielmehr ist letzteres sogar vermehrt nachweisbar. Auch diese Befunde sind nicht psoriasispezifisch, sondern können allgemein bei morphologisch geschädigter Granularzellschicht beobachtet werden. Die Analyse des Aminosäurespektrums psoriatischer Epidermisproteine erbrachte neben einer generellen Molekülverkleinerung gehäufte Endständigkeit von Alanin. Die Isolierung einheitlicher Proteine stößt allerdings noch auf experimentelle Schwierigkeiten, so daß

die genaue Strukturanalyse epidermaler Skleroproteine z. Zt. noch aussteht. Als Anhalt dafür, daß in der psoriatischen Epidermis fehlerhafte Skleroproteine gebildet werden, kann der vermehrte Nachweis von Prolin in einem schwer löslichen Protein aus psoriatischen Schuppen gewertet werden.

Bei der Untersuchung des Spektrums der Epidermisproteine mit hochauflösenden Trennverfahren kann eine zahlenmäßige Vermehrung der Proteinbanden mit teilweise psoriasistypischen Elektrophoresebildern beobachtet werden. Hinzu kommt eine Vermehrung der Nucleoproteine, die bis zu 25 % der löslichen Proteine ausmachen können. Mit Hilfe immunologischer Untersuchungen in Form der Ouchterlony-Technik und der Immunelektrophorese konnten Änderungen im Antigenmuster der psoriatischen Epidermisproteine gefunden werden. Allerdings sind die Spektren so kompliziert und die Fragen der Antigengemeinschaft mit Serumproteinen noch so ungeklärt, daß derzeit kein psoriasisspezifisches Antigenmuster angegeben werden kann. Dagegen wurde mit dieser Methode eindeutig nachgewiesen, daß eine vermehrte Durchtränkung der Epidermis mit Serumproteinen stattfindet.

Zur Beantwortung der Frage nach dem Ort der epidermalen Proteinsynthese wurden autoradiographische Untersuchungen angestellt. In normaler Epidermis konnten zwei Proteinsynthesemaxima nachgewiesen werden. Das erste im Stratum basale, das zweite im Stratum granulosum. Letzteres Maximum, das im wesentlichen zur Synthese des HRP dient, fehlt in psoriatischer Epidermis, während die Synthese im Stratum basale gesteigert ist, insbesondere auch unter Steigerung des Methioninumsatzes.

Die Differenzierung der epidermalen Basalzelle zur Hornzelle geht mit einem ständigen Umbau ihrer Proteine einher. Die Aktivität der hierfür erforderlichen Proteinasen ist in der psoriatischen Epidermis erhöht. Eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität findet sich in psoriatischen Schuppenextrakten, während Extrakte psoriatischer Gesamtepidermis, wahrscheinlich durch einen epidermalen Hemmfaktor, keinen Unter-

schied zu normalen Epidermisextrakten aufweisen.

Unter den spezifischen Di- und Tripeptidasen fällt die gesteigerte Aktivität der LAP in allen psoriatischen Epidermisschichten sowie einer Alanin abspaltenden Tripeptidase im Schuppenmaterial auf. In letzterem Fall wird eine Enzyminduktion durch das vermehrt endständig auftretende Alanin in Schuppenproteinen angenommen.

In der abschließenden Diskussion wird erörtert, wie die insgesamt gesteigerte Proteinsynthese bei isoliertem Ausfall einer Fraktion (HRP) sowie die Abweichungen im Aminosäurenmuster der Skleroproteine zustandekommen könnten. Als pathogenetisches Prinzip wird eine durch DHEA- und c-AMP-Mangel hervorgerufene Steigerung der Mitoserate gesehen. Daneben kommt es auf der Ebene der Transskription zu einer Unterbrechung des Informationsflusses für die Synthese des HRP. Verantwortlich hierfür sind wahrscheinlich fehlerhaft strukturierte Rezeptorproteine für bestimmte Hormone.

Für die Abweichungen im AS-Spektrum einiger Skleroproteine wird ein auf Untersuchungen an Schafswolle zurückgehendes Modell der Regulierung der Skleroproteinsynthese zur Diskussion gestellt, welches unter Berücksichtigung der veränderten Konzentrationsverhältnisse im intrazellulären Aminosäuren-pool geeignet ist, die beobachtete Prolinvermehrung zu erklären.

LITERATUR

- 1 Adachi, K. und W. Montagna: Histology and cytochemistry of human skin XXII. Sites of leucine-aminopeptidase.
J. investigat. Derm. 37, 145-152 (1961)
- 2 Adachi, K., Yamasawa, S., Allegre, F. u. S. Kondo: Amino-peptidase activity in normal primate skin and its changes in experimentally produced pathological lesions.
J. investigat. Derm. 51, 466-473 (1968)
- 3 Anglin, J.H., Jones, D.H., Bever, A.T. u. M.A. Everett: The effect of ultraviolett light and thiol compounds on guinea-pig skin histidase.
J. investigat. Derm. 46, 34-39 (1966)
- 4 Baden, H.P. u. L.C. Bonar: The α -fibrous proteins of the epidermis.
J. investigat. Derm. 51, 478-483 (1968)
- 5 Baden, H.P.: Prealbumin protein in skin.
J. Lab. a. Clin. Med. 73, 229-234 (1969)
- 6 Baden, H.P.: Enzymatic hydrolysis of the proteins of epidermis.
J. investigat. Derm. 55, 184-187 (1970)
- 7 Baden, H.P. u. L.A. Godsmith: The structural proteins of epidermis.
J. investigat. Derm. 59, 66-80 (1972)
- 8 Bauer, F.W.: Studies on isolated keratin-fractions from mammalian epidermis.
Dermatologica (Basel) 144, 301-309 (1972)
- 9 Beloff, A. u. R.A. Peters: Observations upon thermal burns: The influence of moderate temperature burns upon protein-ase of skin.
J. Physiology. 103, 461-476 (1945)

- 10 Bernstein, I. A. : Synthesis of unique proteins in epidermal
keratinization. XIII. Int. Congr. of Derm. Munich/Germ.
Abstr. of reports and free communications. S. 87.
Springer Verl. Berlin, New York (1967)
- 11 Berrens, L. : The proteins in psoriatic scales.
Clin. Chim. Acta 10, 453-459 (1964)
- 12 Berrens, L. : Serum proteins in psoriatic scales. Protides of the
biological fluids. Vol. 12, pp 262-264. H. Peters (Editor)
Amsterdam - London - New York
Elsvier Publ. Co. (1964)
- 13 Berrens, L. : Heterogenity of a crystalline protein from psoriatic
scales.
Arch. Derm. Forsch. 242, 233-238 (1972)
- 14 de Bersaques, J. u. S. Rothman: Mechanism of keratin formation.
Nature (London) 193, 147-148 (1962)
- 15 de Bersaques, J. : Leucine aminopeptidase and naphthylamidase
in human epidermis. II. Biochemical and histochemical
data in psoriasis and basalioma.
Arch. klin. exp. Derm. 234, 52-60 (1960)
- 16 de Bersaques, J. : Leucine amino-peptidase et naphthylamidases
dans la peau de l'homme.
Arch. belges Derm. 26, 529-537 (1970)
- 17 de Bersaques, J. : Peptidases et naphthamidases dans la peau
de l'homme. XII. Hydrolyse de peptides contenant de
l'alanine et de la glycine.
Arch. belges Derm. 27, 49-54 (1971)
- 18 Biehl, H., Heimberger, N., Krantz, Th. u. R. Schneidtberger:
Einige neuere analytische Methoden zur Charakterisierung
der Plasmaproteine.
Behringwerke-Mitt. : 43, 1-82 (1964)

- 19 Block, R.J. u. H.B. Vickery: The basic amino-acids of proteins.
A chemical relationship between various keratins.
J. Biol. Chem. 93, 113-117 (1931)
- 20 Braun-Falco, O.: Histochemische Amino-Peptidase Darstellung
in normaler Haut, bei Psoriasis, Dermatitis, Basaliom,
spinocellulärem Carcinom und Moloscum sebaceum.
Derm. Wschr. 134, 1341-1349 (1956)
- 21 Braun-Falco, O. u. K. Salfeld: Über das Verhalten der Leuzin-
Aminopeptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt. I.
Arch. klin. exp. Derm. 204, 407-415 (1957)
- 22 Braun-Falco, O. u. K. Salfeld: Über das Verhalten der Leuzin-
Aminopeptidase-Aktivität im Blutserum und im Blasen-
inhalt. II.
Arch. klin. exp. Derm. 205, 103-111 (1957)
- 23 Braun-Falco, O.: Über das Vorkommen eines sauren Glykopro-
teids in Psoriasis-Schuppen.
Dermat. Wschr. 138, 789-793 (1958)
- 24 Brody, I.: The ultrastructure of the horny layer in normal and
psoriatic epidermis as revealed by electron microscopy.
J. investigat. Derm. 39, 519-528 (1962)
- 25 Brody, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis as
revealed by electron-microscopy. IV. Str. corneum in
parakeratosis without keratohyalin.
J. ultrastruct. Res. 6, 354-367 (1962)
- 26 Brody, I.: The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris
as revealed by electron-microscopy. III. Stratum inter-
medium in parakeratosis without keratohyalin.
J. ultrastruct. Res. 6, 341-353 (1967)
- 27 Brusilow, S.W. u. K. Ikai: Urocanic-acid in sweat: An artefact
of eluation from the epidermis.
Science 160, 1257-1258 (1968)

- 28 Bullough, W.S. u. E.B. Laurence: Mitotic control by internal secretion. The role of Chalone-Adrenaline-Complex. Exp. Cell Res. 33, 176-194 (1964)
- 29 Bullough, W.S. : The Regeneration of the skin. J. Soc. Cosm. Chem. 21, 503-520 (1971)
- 30 Burk, R. C., Lee, T. H. u. V. Beuttner-Jagusch: Free amino-acids and water soluble peptides in stratum corneum and skin surface film in human beings. Yale J. of Biol. a. Med. 38, 355-373 (1966)
- 31 Carruthers, C., Woernley, D. L., Baumler, A. u. B. Kress: Proteins of the mammalian epidermis. J. investigat. Derm. 25, 89-101 (1955)
- 32 Carruthers, C. : Comparison of several procedures for extraction of protein from human epidermis. J. Soc. cosm. Chem. 21, 169-182 (1970)
- 33 Chakrabarti, S. G. u. I. A. Bernstein: Further characterization of histidinerich perchloracid-soluble epidermal protein. Abstr. 152nd Natl. Meet. Am. Chem. Soc. New York Sept. 1964
- 34 Chopra, D. P., Ruey, J. Y. U. u. B. A. Flaxman: Demonstration of tissue specific inhibitor of mitosis of human epidermal cells in vitro. J. investigat. Derm. 59, 207-210 (1972)
- 35 Christophers, E. u. O. Braun-Falco: Mechanisms of parakeratosis Brit. J. Derm. 82, 63-68 (1970)
- 36 Christophers, E., Wolf, H. H. u. O. Braun-Falco: Zelldifferenzierung im Str. granulosum. Elektronenmikroskopisch-autoradiographische Einbaustudien mit ^3H -Histidin. Arch. Derm. Forsch. 242, 179-190 (1972)

- 37 Cornish, H. : Distribution of lipids and free amino-acids in
psoriatic scales.
J. investigat. Derm. 32, 43-47 (1959)
- 38 Cox jr., A.J. u. E.P. Reaven: Histidine and keratohyaline
granules.
J. investigat. Derm. 49, 31-34 (1967)
- 39 Crounse, R. G. : Epidermal keratine; a re-evaluation.
Nature (London) 200, 539-542 (1963)
- 40 Crounse, R. G. : Alkali-soluble human epidermal proteins.
In: Montagna, W. u. W.C. Lobitz (Ed.)
The Epidermis (New York) S. 365-374 (1964)
- 41 Crounse, R. G. : Alkali-soluble proteins.
In: Montagna, W. u. W.C. Lobitz (Ed.)
The Epidermis (New York) S. 366 (1964)
- 42 Decker, R.H. u. C.H. Dicken: Biochemical observation on leucine
aminopeptidase II of human skin.
J. investigat. Derm. 48, 128-132 (1967)
- 43 Dennebaum, R., Morsches, B., Holzmann, H. u. G.W. Oertel:
Steroids and skin. XI. C₁₉-steroids in skin eluates from
psoriatics.
Hormone a. metabolism research 4, 383-385 (1972)
- 44 Fegeler, F. u. M. Rahmann-Esser: Autoradiographische Unter-
suchungen zum Protein- und RNS-Stoffwechsel in norma-
ler menschlicher Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 223, 255-262 (1965)
- 45 Fegeler, F. u. M. Rahmann-Esser: Einfluß von Vitamin C und
Folsäure auf den Eiweiß und RNS-Stoffwechsel normaler
und psoriatischer Haut. Autoradiologische Untersuchungen.
Arch. klin. exp. Derm. 224, 424-436 (1966)

- 46 Fegeler, F. u. M. Rahmann-Esser: Autoradiographische Untersuchungen zum Proteinstoffwechsel der Epidermis gesunder und durch Psoriasis veränderter Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 847-851 (1966)
- 47 Fegeler, F. u. M. Rahmann-Esser: Einfluß von Vitamin A und Hydrocortison auf den RNS- und Eiweißstoffwechsel normaler und psoriatischer Epidermis.
Arch.klin.exp.Derm. 229, 102-109 (1967)
- 48 Fegeler, F. u. M. Rahmann-Esser: Die Anwendung der Autoradiographie in der Dermatologie am Beispiel der Psoriasis vulgaris.
Fortschr. Med. 12, 33-35 (1967)
- 49 Fischer, E.: Die Chemie der Proteine und ihre Beziehungen zur Biologie.
Sitzber.kgl.preuss.Akad.Wiss. S. 35-56, Bd. IV (1907)
- 50 Fischer, E.: Isomerie der Polypeptide.
Sitzber.kgl.preuss.Akad.Wiss. S. 990-1008, Bd. II (1916)
- 51 Fischer, J.P.: Soluble substances of human stratum corneum. I. Immunochemical and immunological study.
J.investigat.Derm. 44, 43-50 (1965)
- 52 Fischer, J.P.: Soluble substances and antigens of human epidermis. (Analysis by electrophoresis and immunoelectrophoresis)
J.investigat.Derm. 47, 336-350 (1966)
- 53 Flesch, P. u. A. Satanove: Sulfhydryl group and disulfide linkages in human epidermal components.
Brit.J.Derm. 67, 343-347 (1955)
- 54 Flesch, P. u. E.C Jackson-Esoda: Defective epidermal protein-metabolism in psoriasis.
Arch.of Derm. 76, 393-401 (1957)

- 55 Flesch, P.: Deficient water-binding of pathological horny layers.
Nature (London) 178, 211-212 (1956)
- 56 Flesch, P. u. E.C. Jackson-Esoda: Simple tests for the demonstration of the low free amino nitrogen content in psoriatic scales.
J. investigat. Derm. 29, 247-249 (1957)
- 57 Flesch, P.: Chemical data on human epidermal keratinization and differentiation.
J. investigat. Derm. 31, 63-73 (1958)
- 58 Flesch, P. u. E.C. Jackson-Esoda: Chemical changes in psoriatic scales.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 73, 989-995 (1958)
- 59 Flesch, P. u. E.G. Jackson-Esoda: Pentoses in the horny layer.
J. investigat. Derm. 32, 437-444 (1959)
- 60 Flesch, P., Hodgson, C. u. E.G. Jackson-Esoda: Water soluble organic components of psoriatic scales.
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 85, 476-484 (1962)
- 61 Flesch, P. u. E.C. Jackson-Esoda: Isolation of a glycoproteolipid from human horny layers.
J. investigat. Derm. 39, 409-415 (1962)
- 62 Flesch, P. u. E.C. Jackson-Esoda: Chemical anomalies in pathological horny layers.
In: The Epidermis, S. 539-550, Editor: Montagna, W. u. W. C. Lobitz jr.
Acad. Press, New York a. London (1964)
- 63 Forsey, R.R., Habermann, H.F. u. Langman, J.: Water soluble antigens of psoriatic scales.
Arch. Derm. (Chicago) 91, 512-518 (1965)

- 64 Frankel, S. u. A.J. Reiches: Nitrogenous composition of human epidermis. I. Free amino-acids, total nitrogen, non protein nitrogen, urea and ammonia in post surgical and post mortem epidermis.
J.investigat.Derm. 36, 83-88 (1961)
- 65 Freedberg, J.M.: Pathways and controls of epithelial protein synthesis.
J.investigat.Derm. 59, 56-65 (1972)
- 66 Frenster, J.H., Allfrey, V.G. u. A.E. Mirsky: Repressed and active chromatin isolated from interphase lymphocytes.
Proc.Natl.Acad.Sci. 50, 1026-1032 (1963)
- 67 Frey, L. u. R.M.H. McMinn: The action of chemotherapeutic agents on psoriatic epidermis.
Brit.J.Derm. 80, 373-383 (1968)
- 68 Frowein, Z.: Wirkungsmechanismen von Hormonen aus molekularbiologischer Sicht.
Dtsch.med.Wschr. 97, 1918-1922 (1972)
- 69 Fruton, J.A.: On proteolytic enzymes of animal tissues. V. Peptidases of skin, lung and serum.
J.Biol.Chemistr. 166, 721-738 (1946)
- 70 Fukuyama, K., Nakamara, T. u. I.A. Bernstein: Differentially localized incorporation of amino-acids in relation to the epidermal keratinization in the newborn rat.
Anat.Rec. 152, 525-536 (1965)
- 71 Fukuyama, K. u. W.L. Epstein: Ultrastructural autoradiographic studies on keratohyalin granule formation.
J.investigat.Derm. 49, 595-604 (1967)
- 72 Fukuyama, K. u. W. Epstein: Epidermal keratinization: Localization of isotopically labeled amino-acids.
J.investigat.Derm. 47, 551-560 (1967)

- 73 Fukuyama, K. u. W. L. Epstein: Synthesis of RNA and protein during epidermal cell differentiation.
Arch. Derm. 98, 75-79 (1968)
- 74 Fukuyama, K. u. W. L. Epstein: Sulfur-containing proteins and epidermal keratinization.
J. Cell. Biol. 40, 830-838 (1969)
- 75 Gentile, H., Lagerholm, B. u. A. Lodin: Demonstration of sulhydryl in normal skin and in psoriasis by the use of Hg²⁰³.
Acta dermat. venerol. (Stockholm) 40, 85-88 (1960)
- 76 Gergely, M.: Die Bestimmung der GOT-Aktivität im Serum und im Schuppenhomogenat bei Psoriasis vulgaris.
Derm. Wschr. 146, 406-409 (1962)
- 77 Grüneberg, Th. u. A. Szakall: Über den Gehalt an Schwefel und wasserlöslichen Bestandteilen in der verhornten Epidermis bei normaler und pathologischer Verhornung.
Arch. klin. exp. Derm. 201, 361-377 (1955)
- 78 Grüneberg, Th., Hähnel, R. u. J. Thame: Über eine Amino-Tripeptidase in der normalen menschlichen Haut und im Psoriasisherd.
Arch. klin. exp. Derm. 211, 193-196 (1960)
- 79 Grüneberg, Th.: Erythema-Squamöse Dermatosen. I.
In: Gottron u. Schönfeld: Dermatologie u. Venerologie Bd. II/1, S. 472-493 (1958)
- 80 Gumucio, J., Feldcamp, C.S. u. I.A. Bernstein: Studies on localization of histidine-rich peptide material present in epidermis of the newborn rat.
J. investigat. Derm. 49, 545-551 (1967)
- 81 Hähnel, R.: Die N-endständigen Aminosäuren in normaler Hornschicht und in Psoriasis-Schuppen.
Arch. klin. exp. Derm. 205, 75-78 (1957)

- 82 Hähnel, R. : Vergleichende chemische Untersuchungen an physiologischen und pathologischen Keratinen. I. Quantitative Bestimmung der N-terminalen Aminosäuren in Schwielenhorn, Psoriasis-Schuppen, Nägeln und Haaren.
Arch.klin.exp.Derm. 209, 97-103 (1959)
- 83 Hähnel, R. : Über den Abbau von Keratinen aus Schwielenhorn, Psoriasis-Schuppen, Nägeln und Haaren mittels Thioglycolat
Arch.klin.exp.Derm. 209, 104-110 (1959)
- 84 Halprin, K. M. u. A. Ohkawara: Carbohydrate metabolism in psoriasis an enzymatic study.
J.investigat.Derm. 46, 51-69 (1966)
- 85 Halprin, K. M. u. J. R. Taylor: Biochemistry of skin disease.
Advances Clinical Chemistry 14, 319-388 (1971)
- 86 Hasegawa, J. : Exopeptidases of the human skin.
Arch.Derm. 82, 595-604 (1960)
- 87 Hatano, H. u. N. Kono: Studies on fibrinolytic enzyme systems in dermatology: Local antifibrinolytic activity in several skin diseases.
Keio J. Med. 11, 167-172 (1962)
- 88 Haustein, U. F. : Über die fibrinolytische Aktivität in der Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 226, 75-82 (1966)
- 89 Haustein, U. F. : Quantitative Bestimmung des Gewebsaktivators der Fibrinolyse in gesunder und kranker Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 232, 245-259, (1968)
- 90 Haustein, U. F. : Die Lokalisation des Gewebsaktivators der Fibrinolyse bei Dermatosen.
Arch.klin.exp.derm. 234, 182-194 (1969)
- 91 Herrmann, F., Steigleder, G. K., Kamei, Y. u. J. H. Kim: Aminopeptidasen-Aktivität in der psoriatischen Papel.
Derm. Wschr. 146, 603-609 (1962)

- 92 Hoede, K.: Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte.
Würzb. Abh. Med. 27, 211-274 (1931)
- 93 Hoffmann, B., Morsches, B., Döhler, U., Holzmann, H. u.
G. W. Oertel: Steroide und Haut. VIII. In-vitro-Versuche
mit 7- α -³H-DHEA und seiner Sulfokonjugate am intakten
Erythrozyten bei Psoriasis vulgaris.
Arch. Derm. Forsch. 243, 18-30 (1972)
- 94 Holzmann, H., G. Sollberg u. I. Elgamilli: Zur Kenntnis der
psoriatischen Myopathie.
Arch. klin. exp. Derm. 230, 329-335 (1967)
- 95 Holzmann, H., Morsches, B., Gebhardt, R., Hoffmann, G.,
Menzel, P. u. G. W. Oertel: Untersuchungen zum DHEA-
Gehalt im Plasma von Psoriatikern.
Z. Haut u. Geschl.-Kr. 45, 579-590 (1970)
- 96 Holzmann, H., Morsches, B., Gebhardt, R., Hoffmann, G.,
Menzel, P. u. G. W. Oertel: Kann die Schuppenflechte als
DHEA-Mangelsyndrom aufgefaßt werden.
Z. Haut u. Geschl.-Kr. 46, 755-794 (1971)
- 97 Holzmann, H., Morsches, B., Krapp, R., Hoffmann, G. u.
G. W. Oertel: Zur Therapie der Psoriasis mit DHEA-
Önanthat.
Z. Haut u. Geschl.-Kr. 47, 99-110 (1972)
- 98 Holzmann, H. u. N. Hoede: Das Psoriasis-Problem in heutiger
Sicht.
Hippokrates 43, 73-94 (1972)
- 99 Holzmann, H., Hoede, N. u. B. Morsches: Organmanifestatio-
nen der Psoriasis-Krankheit.
Med. Welt 24, 523-527 (1973)

- 100 Holzmann, H., Morsches, B. u. N. Hoede: Ätiopathogenese der Psoriasiskrankheit.
Med. Welt 24, 429-434 (1973)
- 101 Holzmann, H., Fränz, B., Morsches, B., Oertel, G.W. u. K.-H. Degenhardt: Einfluß des Dehydroepiandrosterons auf den Mitosezyklus.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 271-274 (1973)
- 102 Hooper, J.K. u. I.A. Bernstein: Protein synthesis related to epidermal differentiation.
Proc.Natl.Acad.Sci. (U.S.) 56, 594-601 (1966)
- 103 Hsie, A.W. u. T.T. Puck: Morphological transformation of chinese hamster cells by dibutyryl-adenosine cyclic 3'5'-monophosphate and testosterone.
Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 68, 358-361 (1971)
- 104 Hsie, A.W., Jones, C. u. T.T. Puck: Further changes in differentiation state accompanying the conversion of chinese hamster cells to fibroblastic form by dibutyryl adenosine cyclic 3'5'-monophosphate and hormones.
Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 68, 1648-1652 (1971)
- 105 Ishikawa, H., Klingelmüller, G. u. A. v. Seebach: Biochemische Untersuchungen in der pathologischen Hornschicht. II. Analyse der in der Hornschicht vorkommenden Proteine und Aminosucker.
Arch.klin.exp.Derm. 221, 566-583 (1965)
- 106 Johnson, G.S., Friedmann, R.M. u. I. Pastan: Restoration of several morphological characteristics of normal fibroblasts in sarcoma cells treated with adenosine-3'5'-cyclic monophosphate and its derivatives.
Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 68, 425-429 (1971)

- 107 Kalkoff, K. W. u. K. H. Holtz: Histologische Untersuchungen zur Rückbildung der Psoriasis vulgaris unter lokaler Fluo-cinolontherapie.
Deutsch. med. Forsch. 1, 125-128 (1963)
- 108 Kalkoff, K. W.: Neue Erkenntnisse zum Wesen der Psoriasis.
Fortschr. prakt. Derm. u. Ven. 5, 109-122 (1965)
- 109 Kamisaruh, E., J. C. Kosek u. D. S. Shuster: Histology of psoriasis injected with triamcinolon.
Arch. Derm. 86, 422-425 (1962)
- 110 Karlson, P.: Biochemie f. Mediziner und Naturwissenschaftler.
Thieme Verlag Stuttgart (1967) S. 40
- 111 Klaschka, F.: Untersuchungen zur autolytischen und heterolytischen Aktivität der Proteasen normaler und pathologisch veränderter Epidermis und Kutis.
Arch. klin. exp. Derm. 215, 137-150 (1962)
- 112 Kloss, G. u. E. Schwarz: Freie Aminosäuren und andere Ninhydrinpositive Substanzen in normaler Hornschicht und in Psoriasis-Schuppen.
Arch. klin. exp. Derm. 228, 188-198 (1967)
- 113 Krebs, A., Sellei, K. u. H. Schaltegger: Disc-elektrophoretische Untersuchungen der wasserlöslichen und strukturellen Proteine in normaler und psoriatischer Epidermis.
Dermatologica 138, 129-143 (1969)
- 114 Leonhardi, G., Löhner, L. u. J. Güreñci: Untersuchungen zur Charakterisierung der löslichen epidermalen Proteine.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 662-674 (1970)
- 115 Leonhardi, G., Löhner, L., Güreñci, J. u. H. Holtz: Water soluble epidermal proteins: Demonstration of thiol-groups and enzyme activities of the carboxyesterase and peroxy-dase. Arch. Derm. Forsch. 243, 382-391 (1972)

- 116 Leonhardi, G., Löhner, L., Güreñci, J. u. J. Schmidt: Auftrennung wasserlöslicher, epidermaler Proteine mittels Disc-Elektrophorese.
Arch. klin. exp. Derm. 234, 61-69 (1969)
- 117 Leonhardi, G., Glasenapp, I. V. u. G. Bruhl: Die freien Aminosäuren der menschlichen Haut.
Z. phys. Chemie 292, 89-94 (1953)
- 118 Lieflander, M. u. H. Trommer: Über die Aminosäurenverteilung in normaler menschlicher Haut und in Epithelioma.
Naturwissensch. 41, 282-283 (1954)
- 119 Ligterink, J. H.: The mechanism of cornification in parakeratosis, particularly in psoriasis.
Dermatologica (Basel) 111, 301-312 (1955)
- 120 Lipnik, M. J. u. S. Lewy: Defective epidermal utilization and storage of S³⁵ in psoriasis.
Arch. Derm. 80, 36-43 (1959)
- 121 Liss, M. u. W. F. Lever: The amino-acid and nucleotide composition of the proteins and of RNA of psoriatic scales.
J. investigat. Derm. 40, 45-49 (1963)
- 122 Liss, M.: Isolation of a heat stable crystalline protein from psoriatic scales.
J. Biochem. 4, 2705-2711 (1965)
- 123 Lowry, O. H. u. N. J. Rosenbrough; Farr, A. L. u. R. J. Randall: Protein measurements with the folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)
- 124 Lustig, B., Katchen, B. u. F. Russ: The amino-acid composition of the horny layer of the human skin.
J. investigat. Derm. 30, 159-163 (1958)

- 125 Marghescu, S. u. O. Braun-Falco: Immunologischer Nachweis von Serumproteinen in Psoriasis-Schuppenextrakten.
Arch.klin.exp.Derm. 223, 157-164 (1965)
- 126 Marghescu, S.: Quantitativer Nachweis von Serumproteinen in Psoriasis-Schuppen.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 832-835 (1966)
- 127 Marks, P.A. u. J. Banks: Inhibition of mammalian glucose-6-phosphate-dehydrogenase by steroids.
Proc.Natl.Acad.Sci. 46, 447-452 (1960)
- 128 Marks, R., Fukui, K. u. K. Halprin: The application of an in vitro technique to the study of epidermal replication and metabolism.
Brit.J.Derm. 84, 453-460 (1971)
- 129 Matoltsy, A.G. u. F.S.M. Herbst: A study of human epidermal proteins.
J.investigat.Derm. 25, 71-74 (1955)
- 130 Matoltsy, A.G. u. M.N. Matoltsy: A study of soluble proteins of normal and pathological horny tissues by a modified disc-electrophoresis technic.
J.investigat.Derm. 41, 255-257 (1963)
- 131 Matoltsy, A.G.: Soluble proteins in different levels of the epidermis.
J.investigat.Derm. 42, 111-114 (1964)
- 132 Matoltsy, A.G. u. M.N. Matoltsy: Membrane proteins of horny cells.
J.investigat.Derm. 46, 127-129 (1966)
- 133 Mercer, E.H.: Keratin and keratinization.
Oxford: Pergamon Press (1961) S. 46-67

- 134 Monod, J. u. F. Jakob: General conclusions: Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation. Cold Spring Harb. Symp. of Quant. Biol. 26, 389-401 (1961)
- 135 Moore, St. u. W.H. Stein: Procedures of the chromatographic determinations of amino-acids on five percent cross-linked sulfonated polysterene resins. J. Biol. Chem. 211, 893-906 (1954)
- 136 v. Mutzenbacher, P.: Die Analyse des Serums mit der Ultrazentrifuge. Biochem. Z. 266, 226-249 (1933)
- 137 Ogura, R., Knox, J. M. u. A. C. Griffin: Evaluation of the methods for determining the SH- and SS-concentration in the stratum corneum. J. investigat. Derm. 35, 125-129 (1960)
- 138 Ouchterlony, Ö.: Antigen-antibody reactions in gels and the practical application of this phenomenon in the laboratory-diagnosis of diphtheria. Thesis Stockholm (1949)
- 139 Pascher, G., v. Steinbrück, G. u. H.W. Spier: Die wasserlöslichen Bestandteile der peripheren Hornschicht: Quantitative Analysen. V. Zur inhomogenen Verteilung von Amino-Stickstoff, Milchsäure, Chlorid, Kalium (u. Natrium) im Stratum disjunctum. Arch. klin. exp. Derm. 204, 140-150 (1957)
- 140 Pascher, G. u. H.W. Spier: Die wasserlöslichen Bestandteile der peripheren Hornschicht. Quantitative Analysen. VI. Das Substrat der Ultraviolettabsorption des wasserlöslichen Anteils. Urocaninsäuregehalt der Hornschicht. Arch. klin. exp. Derm. 209, 181-193 (1959)

- 141 Pascher, G. : Cis und trans-Urocaninsäure als Bestandteile des Stratum corneum.
Arch.klin.exp.Derm. 214, 234-239 (1962)
- 142 Pascher, G. : Bestandteile der menschlichen Hornschicht.
Arch.klin.exp.Derm. 218, 111-125 (1964)
- 143 Paschoud, J.M., Schmidli, B. u. W. Keller: Über die proteolytischen Fermente der normalen menschlichen Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 201, 484-494 (1955)
- 144 Paschoud, J.M., Keller, W. u. B. Schmidli: Untersuchungen über Peptidasen in gesunder und psoriatischer Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 203, 203-216 (1956)
- 145 Pasriche, J.S. u. K.C. Kandhari: Soluble epidermal proteins.
Dermatologica (Basel) 140, 88-92 (1970)
- 146 Pasriche, J.S. u. K.C. Kandhari: Evaluation of different methods for Extraction of soluble proteins from skin.
Dermatologica (Basel) 140, 84-87 (1970)
- 147 Pauling, L.E. u. R.B. Corey: Two hydrogen-bonded spiral configurations of the polypeptide chain.
J. Am. Chem. Soc. 72, 5349-5349 (1950)
- 148 Perkins, J.P. u. E.H. McIntyre: The effect of dibutyryl cyclic AMP on the growth and morphology of human astrocytoma cells in culture.
Fed. Proc. 30, 1097 (1971)
- 149 Piper, H.G., Hadlich, J. u. G. Würbach: Fibrinolytische Aktivität in der Haut bei Psoriasis und einigen anderen Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm. 228, 249-258 (1967)
- 150 Porter, D. u. S. Shuster: Epidermal renewal and amino-acids in psoriasis and pityriasis rubra pilaris.
Arch.Derm. 98, 339-343 (1963)

131. Kersch, H. Untersuchungen von Enzymen und Enzymaktivitäten bei Psoriasis vulgaris in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris. I. Mitteilung.
Arch. klin. exp. Derm. 225, 398-407 (1966)
132. Kersch, H. Untersuchungen von Enzymen und Enzymaktivitäten bei Psoriasis vulgaris in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris. II. Mitteilung.
Arch. klin. exp. Derm. 226, 111-120 (1966)
133. Kravon, E. P. u. A. J. Cox: Histidine and keratinization.
J. Investigat. Derm. 45, 422-431 (1965)
134. Kueh, W. u. W. L. Bennett: Some effects of sulphur-containing amino-acids on the growth and composition of wool.
Australian J. Biol. Sci. 16, 218-230 (1963)
135. Kuhlmann, H. E. Zur Vererbung von Flammerythemen bei Ratte und Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 684-689 (1970)
136. Kuhlmann, H. E. u. A. Leubner: Ein Beitrag zur Grundlagen-chemischer Untersuchungen an Hauterweißen.
Arch. klin. exp. Derm. 239, 329-346 (1971)
137. Kueh, E. A.: Further studies on the fibrous keratin precursors from human epidermis.
J. Investigat. Derm. 27, 319-324 (1956)
138. Kueh, E. A.: A fibrous keratin precursor from the human epidermis.
J. Investigat. Derm. 27, 1-8 (1956)
139. Kueh, E. A.: The utilization of paper-electrophoresis in the diagnosis of psoriasis. A study of psoriatic scale extracts.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 73, 977-988 (1958)
140. Kueh, E. A.: Untersuchungen der epidermalen Glykoproteine und Mukopolysaccharide bei Psoriasis.
Derm. Wochr. 139, 321-324 (1959)

- 181 RICHMOND, S. C. The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 47, 44-48 (1947).
- 182 RICHMOND, S. C. The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 48, 243-248 (1948).
- 183 RICHMOND, S. C. The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 49, 249-254 (1949).
- 184 RICHMOND, S., CROMBIE, R. G. & J. L. LEE. *Oryzopsis* ¹⁴C. The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 50, 255-260 (1950).
- 185 RICHMOND, S.: The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. In: The Sea urchin, W. & W. C. LEE, Eds. New York and London, 1946.
- 186 RICHMOND, S.: The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 51, 261-266 (1951).
- 187 RICHMOND, S.: The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 52, 267-272 (1952).
- 188 RICHMOND, S., CROMBIE, R. G., LEE, J. L., & L. RICHMOND, L. J. The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *J. Invertebrate Zool.* 53, 273-278 (1953).
- 189 RICHMOND, S. C. The influence of the environment on the development of the embryo of the sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. *Adv. in Protein Chemistry* 7, 283-288 (1952).

- 170 Ruzicka, J., Kalab, M. u. Z. Matlocha: Vergleich des Spektrums der löslichen Proteine im Stratum corneum und im Blutserum mit Hilfe der Disc-Elektrophorese.
Arch.klin.exp.Derm. 230, 195-202 (1967)
- 171 Satoh, Y.: Studies on free amino-acids of human epidermis with high-potential paper electrophoresis.
Jap.J.Derm. 70, 20-31 (1960)
- 172 Schäfer, H.: Zur Bedeutung der Chalone.
Arch.Derm.Forsch. 244, 52-54 (1972)
- 173 Scheidegger, J. J.: Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse.
Int. Arch. Allergy 7, 103-110 (1955)
- 174 Schnyder, U. W.: Genetik der Psoriasis.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 143-158 (1966)
- 175 Schroeder, W. A.: The hemoglobine.
Am.Rev.Biochem. 32, 301-316 (1963)
- 176 Schultz, G.: Die Bedeutung von c-AMP bei Hormonwirkungen.
Der Internist 13, 159-166 (1972)
- 177 Schwartze, G.: Untersuchungen über die Leuzinamidspaltende Aktivität in normaler und psoriatisch veränderter Haut.
Arch.klin.exp.Derm. 222, 350-364 (1965)
- 178 Schwartze, G. u. H. Hanson: Zur proteolytischen Aktivität in Psoriasis-Schuppen.
Dermat.Monatsschr. 157, 315-325 (1971)
- 179 Schwarz, E.: Abbau von Histidin zu Urocaninsäure in der Epidermis.
Bioch.J. 334, 415-424 (1961)
- 180 Schwarz, E.: Isotopenstudie zur epidermalen Verhornung.
Arch.klin.exp.Derm. 219, 593-598 (1964)

- 181 Schwarz, E. : Radioindikatoren in der hautphysiologischen Forschung.
Hautarzt 15, 579-584 (1964)
- 182 Schwarz, E. : Aminosäuren und Harnstoff in psoriatischen und normalen epidermalen Verhornungsprodukten.
Arch.klin.exp.Derm. 225, 299-309 (1966)
- 183 Schwarz, E. : Wasserlösliches.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 191-202 (1966)
- 184 Schwarz, E. : Was weiß man von der epidermalen Verhornung.
Zschr.Haut-Geschl.krkh. 42, 791-806 (1967)
- 185 Schwarz, E. : Klinisch-chemische Analyse von menschlicher Hautoberfläche.
Zeitschr.klin.Chem. klin.Biochem. 5, 247-251 (1967)
- 186 Schwarz, E. u. F. Klaschka: Biochemische Stigmata der Epidermisreaktivität.
Hautarzt 18, 532-535 (1967)
- 187 Schwarz, E. u. G. Kloss: Aminosäuren und zugehörige Substanzen in abschabbarer Hornschicht nichtbefallener Psoriatikerhaut.
Arch.klin.exp.Derm. 231, 311-317 (1968)
- 188 Schwarz, E. u. W. Thies: Freie Aminosäuren in Ichthiosis-Schuppen und Callus.
Arch.klin.exp.Derm. 235, 43-52 (1969)
- 189 Schwarz, E. : Zur Frage der Histidin-Conversion zu Urocaninsäure in der Epidermis.
Arch.klin.exp.Derm. 237, 675-683 (1970)
- 190 Schwarz, E. : Zur Biochemie der Epidermis.
Arch.Derm.Forsch. 244, 26-30 (1972)
- 191 Scott, A. : Some aspects of the comparative biochemistry of human keratins.
Brit.J.Derm. 77, 291-302 (1965)

- 192 v. Scott, E.: Studies on the arginase-activity of the skin.
J.investigat.Derm. 17, 21-26 (1951)
- 193 v. Scott, E.J. u. C.R. Greene: Studies on the sulphhydryl content
of the skin.
J.investigat.Derm. 20, 111-117 (1953)
- 194 v. Scott, E.J. u. P. Flesch: Sulphhydryl-groups and SS-linkages
in normal and pathological keratinization.
Arch.Derm.a.Syph. 70, 141-154 (1954)
- 195 Sellei, K., Krebs, A. u. R. Bütler: Über den immunoelektropho-
retischen Nachweis von zwei Proteinbanden in psoriati-
scher Epidermis. Schweiz. Ges.f. Derm.Venerol.
51. Jahresversammlung 1969.
Dermatologica (Basel) 141, 89-94 (1970)
- 196 Sexmith, E. u. W.F. Petersen: Skin ferments.
J.exp.Med. 27, 273-282 (1917)
- 197 Sheppard, J.R.: Restoration of contact-inhibited growth to trans-
formed cells by dibutyl adenosine 3'5'-cyclic mono-
phosphate.
Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 68, 1316-1320 (1971)
- 198 Singh, R., Kandhari, K.G. u. J.S. Pasricha: Patterns of soluble
proteins in cutaneous scales.
Indian J.Derm. 35, 41-44 (1969)
- 199 v. Slyke, D.P.J.: The quantitative determination of aliphatic
amino-groups II.
J. Biol. Chem. 12, 275-279 (1912)
- 200 Smeenk, G. u. A.M. Rijnbeck: On the origin of urocanic acid in
the horny layer.
Dermatologica (Basel) 141, 303-308 (1970)

- 201 Spier, H. W. u. G. Pascher: Die wasserlöslichen Bestandteile der peripheren Hornschicht (Hautoberfläche). Quantitative Analysen. I. Allgemeine stickstoffhaltige Substanzen. Arch.Dermat.Syph. 199, 411-427 (1955)
- 202 Steigleder, G.K., Kudicke, R. u. Y. Kamei: Die Lokalisation von Amino-peptidase-Aktivität in normaler Haut. Arch.klin.exp.Derm. 215, 307-325 (1962)
- 203 Steigleder, G.K., Kamei, Y. u. R. Kudicke: Lokalisation von proteolytischer Aktivität in entzündlich veränderter Haut. Arch.klin.exp.Derm. 217, 417-437 (1963)
- 204 Steigleder, G.K.: An der Hautoberfläche nachweisbare Enzyme. Arch.klin.exp.Derm. 219, 585-593 (1964)
- 205 Steigleder, G.K. u. U. Blomeyer: Zur Biochemie der krankhaften Verhornung. Arch.klin.exp.Derm. 218, 461-468 (1964)
- 206 Steigleder, G.K. u. E. Enders: Zur Biochemie der krankhaften Verhornung im besonderen bei Psoriasis. Arch.klin.exp.Derm. 218, 105-110 (1964)
- 207 Strych, A. u. I.M. Hais: Contents of urocanic acid in different epidermal specimens of the same person with a mild form of psoriasis. Csl.Derm. 43, 229-235 (1968)
- 208 Stüttgen, G., Hofmann, N. u. W. Simmich: Die Proteolyse normaler und pathologisch veränderter Haut durch Endopeptidase. Arch.klin.exp.Derm. 205, 381-388 (1957)
- 209 Stüttgen, G., Wüst, H. u. K. Orfanos: Zur Beeinflussung der Endopeptidasen menschlicher Haut durch Serum und seine Fraktionen. Arch.klin.exp.Derm. 208, 204-213 (1959)

- 210 Stüttgen, G. u. I. Würdemann: Zur Darstellung der katheptischen Endopeptidase in der normalen menschlichen Haut und bei Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 192-203 (1959)
- 211 Stüttgen, G., Gigli, J. u. P. Harth: Zur Verteilung der esterolytischen Dermoproteinasen beim Menschen.
Arch.klin.exp.Derm. 235, 9-15 (1969)
- 212 Sugawara, K. u. I. A. Bernstein: Biosynthesis of the epidermal histidinerich protein in vitro.
Abstr. 153rd Natl. Meet. Am. Chem.Soc. (Chicago) Sept. 1967
- 213 Sugawara, K. u. I. A. Bernstein: Biosynthesis in vitro of histidine proteine, a biochemical marker in epidermal differentiation.
Biochem.Biophys.Acta 238, 129-138 (1971)
- 214 Svedberg, Th. u. B. Sjögren: The molecular weights of serum albumin and serum globulin.
J. Am. Chem.Soc. 50, 3318-3332 (1928)
- 215 Tabachnik, J.: Urocanic-acid, the major acid-soluble ultraviolet-absorbing compound in guinea-pig epidermis.
Arch.Biochem.Biophys. 70, 195-298 (1957)
- 216 Tabachnik, J.: Studies on the biochemistry of epidermis.
J.investigat.Derm. 32, 563-568 (1959)
- 217 Tiedemann, G.: Symptomatologie und Ätiologie der psoriatischen Arthropathie im Blickpunkt der Vererbung und Umweltbeeinflussung.
Z.menschl.Vererb.u.Konst.-Lehre 30, 248-282 (1951)
- 218 Vorhees, J. J., Chakrabarti, S. G. u. I. A. Bernstein: Rashes and ribosomes.
New Eng.J. Med. 276, 1135 (1967)

- 219 Vorhees, J. J., Chakrabarti, S. G. u. I. A. Bernstein: The metabolism of histidine-rich protein in normal and psoriatic keratinization.
J. investigat. Derm. 51, 344-354 (1968)
- 220 Vorhees, J. J., Duell, E. A. u. W. H. Kelsey: Regulation of epidermal proliferation in vitro by epinephrine, adenylyl cyclase and c-AMP.
Fed. Proc. 30, 687 (1971)
- 221 Vorhees, J. J. u. E. A. Duell: The possible role of chalone mechanism in psoriasis.
Proc. of Intern. Symp. Stanford University 1971
Stanford University-Press, Stanford Cal. (1971) S. 287-295
- 222 Vorhees, J. J., Duell, E. A. u. W. H. Kelsey: Dibutyryl cyclic AMP inhibition of epidermal cell division.
Arch. Derm. (Chicago) 105, 384-386 (1972)
- 223 Vorhees, J. J., Duell, E. A., J. Bass, Powell, J. A. u. E. R. Harrell: The cyclic AMP system in normal and psoriatic epidermis.
J. investigat. Derm. 59, 114-120 (1972)
- 224 Watson, J. D. u. F. H. C. Crick: The structure of DNA.
Cold Spring Harb. Symp. of Quant. Biol. 18, 123-131 (1953)
- 225 Watson, J. D. u. F. H. C. Crick: A structure for desoxyribose nucleic acid.
Nature (London) 171, 737-738 (1953)
- 226 Watson, W., Cann, H. M., Farber, E. M. u. M. L. Nall: The genetics of psoriasis.
A. M. A. Arch. Dermat. 105, 197-207 (1972)
- 227 Weber, G.: GOT - in pathologisch veränderter Hornschicht.
Klin. Wschr. 37, 234-235 (1959)

- 228 Weber, G.: Vergleichende fermentchemische Untersuchungen im Blut, Hautblasenserum, Epidermishomogenat und in Psoriasissschuppen.
Arch.klin.exp.Derm. 211, 183-187 (1960)
- 229 Weber, G.: Diskussionsbeitrag.
Proc. XII. Int. Congr. Derm. S.162-163 (1958)
- 230 Weber, G. u. O. Braun-Falco: Über das Vorkommen eines sauren Glykoproteids in Psoriasis-Schuppen.
Derm.Wschr. 138, 789-793 (1958)
- 231 Weber, G.: Enzymatische Mechanismen bei Psoriasis vulgaris.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 185-191 (1966)
- 232 Weinstein, G.D. u. E. v. Scott: Autoradiographic analysis of turn-over times of normal and psoriatic epidermis.
J.investigat.Derm. 45, 257-262 (1965)
- 233 Wells, G.G. u. G. Babcock: Epidermal protease.
J.investigat.Derm. 21, 459-463 (1953)
- 234 Wheatley, V.R. u. E.M. Farber: Studies on the chemical composition of psoriatic scales.
J.investigat.Derm. 36, 199-211 (1961)
- 235 Wilkerson, V.A.: The chemistry of human epidermis. I. Amino-acid content of the stratum corneum and its comparison to other human keratins.
J. biol. Chemistry 107, 377-381 (1934)
- 236 Wohlgemuth, J. u. J. Yamasaki: Über die Fermente der Haut.
Klin.Wschr. 25, 1113-1114 (1924)
- 237 Wohlrab, W. u. Grüneberg, Th.: Histochemische Befunde an der klinisch gesunden Haut von Psoriatikern.
Arch.klin.exp.Derm. 225, 259-268 (1966)

- 238 Wohlrab, W., Peker, J. u. J. Marculescu: Über die Verteilung und die Aktivität hydrolytischer Enzyme in der Epidermis klinisch gesunder Psoriatikerhaut.
Arch.klin.exp.Derm. 233, 206-210 (1968)
- 239 Wohlrab, W. u. J. Peker: Zur Erfassung des klinisch normalen Autophän bei Psoriasis vulgaris.
Derm.Mschr. 157, 311-314 (1971)
- 240 Yamada, M. u. S. Ofuji: A study of possible proteolytic enzymes in human skin by a silver-protein method.
J.investigat.Derm. 50, 231-237 (1968)
- 241 Yamada, M.: L'histochémie des protéases cutanées par la méthode d'argent-protéinique.
Acta Derm. (Kyoto) 63, 23-37 (1968)
- 242 Yamura, T. u. F.E. Cormia: Studies on human skin protease.
J.investigat.Derm. 37, 121-124 (1960)
- 243 Zahnd, H. u. M. Citron: The amino-acid composition of the exfoliative tissue in psoriasis.
A.M.A. Arch.Derm. 81, 936-939 (1960)
- 244 Zenisek, A. u. J.A. Kral: The occurrence of urocanic acid in human sweat.
Biochem. et Biophys. Acta 12, 479-480 (1953)
- 245 Zingsheim, M.: Die Rolle freier SH-Gruppen bei der Schuppenflechte.
Dtsch.Med.Wschr. 77, 1630-1631 (1952)
- 246 Zingsheim, M.: 1-(4-Chlormercuryphenyl-azo)-Naphthyl-2 zur Darstellung der SH-Gruppen bei Psoriasis.
Zschr.Haut-Geschl.krkh. 17, 71-72 (1954)

Herrn Prof. Dr. H. HOLZMANN, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Mainz, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für zahlreiche wertvolle Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. R. DENK, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Mainz, möchte ich meinen Dank für die Übernahme des Koreferates aussprechen.

Herrn Dr. rer.nat. B. MORCHES danke ich für die Beratung bei der Erstellung des biochemischen Teils der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 11. März 1939 wurde ich, Jürgen Schindler, als Sohn des Finanzbeamten Karl Schindler und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Schmidt, in Baden-Baden geboren.

In meiner Geburtsstadt besuchte ich fünf Jahre die Volksschule und neun Jahre das neusprachliche Markgraf-Ludwig-Gymnasium. Nach bestandenen Abitur studierte ich in Karlsruhe, Berlin und Mainz Physik und schloß dieses Studium 1965 mit der Prüfung zum Diplomphysiker ab.

Nach einjähriger Tätigkeit am Max-Planck-Institut für Chemie in Mainz immatrikulierte ich mich 1966 an der medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. An dieser Universität legte ich im Dezember 1971 das medizinische Staatsexamen ab und habe jetzt, nach einjähriger Tätigkeit als Medizinalassistent die Approbation als Arzt erhalten.

